

ФГОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Университет»

Направление «Медицина»

Кафедра психиатрии и наркологии

Допускается к защите

Заведующий кафедрой

_____ д.м.н., проф. Петрова Н. Н.

(подпись)

«__» _____ 2020 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**НА ТЕМУ: ХАРАКТЕРИСТИКА И ФАКТОРЫ КОМПЛАЕНСА У
ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ АДДИКТИВНОЙ И ПСИХИЧЕСКОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ**

Выполнила студентка 14.С04-м группы

Иванова Анна Юрьевна

Научный руководитель

д.м.н., проф. Петрова Наталия Николаевна

Санкт-Петербург

2020

Оглавление

Список сокращений	4
Введение	5
Цель и задачи исследования.....	8
Новизна исследования и его актуальность.....	8
Научно-практическая значимость.....	9
Глава 1. Обзор литературы	10
1.1 Расстройства шизофренического спектра и коморбидное расстройство употребления психоактивных веществ: эпидемиология, течение, прогноз и комплайнс.....	11
1.2 Аффективные расстройства и коморбидное расстройство употребления психоактивных веществ: эпидемиология, течение, прогноз и комплаенс.....	19
1.2.1 Биполярное аффективное расстройства и коморбидное расстройство употребления психоактивных веществ.....	19
1.2.2 Депрессивные расстройства и коморбидное расстройство употребления психоактивных веществ.....	22
1.3 Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства, коморбидные с SUD: эпидемиология, течение, прогноз и комплаенс.....	25
1.4 Расстройства личности и поведения, коморбидные с SUD: эпидемиология, течение, прогноз и комплайнс.....	27
1.5 Органические психические расстройства, коморбидные с SUD: эпидемиология, течение, прогноз и комплайнс	28
Глава 2. Материал и методы исследования.....	31
2.1. Характеристика обследованных пациентов.....	31
2.2. Методы исследования	32

Глава 3. Результаты исследования.....	38
3.1 Клинико-шкальная характеристика обследованных пациентов.....	38
3.2 Характеристика комплайенса.....	49
3.3 Характеристика когнитивного и социального функционирования.....	51
3.4 Характеристика качества жизни.....	54
Обсуждение результатов.....	56
Выводы	57
Список литературы	59

Список сокращений

ПАВ – психоактивные вещества.

SUD – Substance Use Disorder, Расстройство употребления ПАВ.

AUD – Alcohol Use Disorder, Расстройство употребления алкоголя.

DUD – Drug Use Disorder, Расстройство употребления наркотиков.

CUD – Cannabis Use Disorder, Расстройство употребления каннабиса.

D2R - дофаминергические D2-рецепторы.

DA – дофамин.

CB (type 1,2) - каннабиноидный рецептор (тип 1,2).

БАР – биполярное аффективное расстройство.

БДР – большое депрессивное расстройство.

ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство.

AUDIT - Alcohol Use Disorders Identification Test, тест для скрининга расстройства употребления алкоголя.

DUDIT - Drug Use Disorders Identification Test, тест для скрининга расстройства употребления наркотиков.

CGI-S - The Clinical Global Impression – Severity scale, шкала оценки общего клинического впечатления.

DAI-10 - Drug Attitude Inventory-10, опросник отношения пациента к проводимой лекарственной терапии.

SSREI - Schutte Self-Report Emotional Intelligence Scale, шкала эмоционального интеллекта.

SF-36 - 36-Item Short Form Health Survey questionnaire, шкала оценки качества жизни.

PSP - The Personal and Social Performance Scale, шкала социально ориентированного и социального функционирования.

Введение

Проблема коморбидности в течение последних лет является одной из наиболее актуальных тем в медицинской науке [Казиминова и др., 2017].

В психиатрии же интерес к проблеме двойного диагноза обусловлен также и неясностью патогенеза некоторых состояний. Так, клиническая картина психозов, вызванных так называемыми «новыми ПАВ» («дизайнерские наркотики») значительно отличается от классических интоксикационных психозов: наблюдается шизофреноподобное течение, и степень тяжести не всегда коррелирует с дозой; зарегистрированы случаи возникновения психотических состояний после однократного приема наркотика [Liechti et al., 2015], [Менделевич В.Д., 2015].

Преобладание в клинической картине преимущественно эндогенных психопатологических феноменов ставит под сомнение правомерность диагноза «интоксикационный психоз» [Менделевич В.Д., 2015], а факт разделения ПАВ на имеющие психотическое и антипсихотическое действие открывает вопрос о временном соотношении дебютов сосуществующих патологий: запускает ли наркотизация уже существующий процесс, или же возникновение психического расстройства обусловлено свойствами новых дизайнерских наркотиков [Maremmanni et al., 2014].

Двойной диагноз — один из терминов, используемых в отношении людей с сосуществующими нарушениями здоровья, в частности, с ассоциированными аддиктивными и психическими расстройствами.

В медицинском сообществе нет единого взгляда на терминологию, применяемую для описания и статистического учета данного состояния. В различных работах встречаются следующие термины для обозначения сочетания психической и аддиктивной патологии:

- Одновременно проявляющиеся признаки злоупотребления психоактивными веществами (ПАВ) и симптомы психического расстройства.
- Коморбидность злоупотребления ПАВ и психического расстройства.
- Психическое заболевание и злоупотребление химическими веществами.

- Болезненное пристрастие к химическим веществам и психическое заболевание.
- Одновременно проявляющиеся признаки психического расстройства и болезненного пристрастия к ПАВ [Crome et al., 2004].

Отметим, что наиболее используемое в зарубежной литературе понятие “Расстройство употребления психоактивных веществ” (“Substance Use Disorder” - SUD) включает в себя частные случаи расстройств употребления, различаемые на основании предпочитаемого вещества: расстройство употребления алкоголя (Alcohol Use Disorder - AUD), наркотиков (Drug Use Disorder - DUD) и некоторые другие.

Национальное эпидемиологическое исследование употребления алкоголя и связанных с ним состояний в США сообщило о распространенности в популяции злоупотребления алкоголем на уровне около 18% и для алкогольной зависимости на уровне 12% [Hasin et al., 2007].

Доля проблемного употребления алкоголя и ПАВ при шизофрении, по различным оценкам, колеблется от 25,1 % [Nesvåg et al., 2015] до 77 % [Schmidt et al., 2011], при депрессивных расстройствах – от 32% до 42% [Jeanblanc et al., 2015]. Метаанализы также выявляют достоверную связь между любым тревожным расстройством и злоупотреблением алкоголем и алкогольной зависимостью. При биполярном аффективном расстройстве злоупотребление алкоголем оценивается в 39,1%, алкогольная зависимость – в 23,3% [Merikangas et al., 2007].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют, что распространенность аддиктивной патологии у пациентов с любым существующим психическим заболеванием выше, чем в популяции. Более того, показатели уровня употребления достаточно высоки, что не может не ухудшать как течение основного заболевания, так и качество жизни в целом.

По данным Temmingh с соавт. (2020) у пациентов с психическим расстройством, осложненным SUD, гораздо выше риск побочных эффектов психофармакотерапии, чем у пациентов без сопутствующей наркологической

патологии, что в целом является фактором снижения приверженности к терапии. Так, несоблюдение лечения среди коморбидных пациентов встречается чаще и частично объясняет худший исход основного заболевания [Schimmelmann et al., 2012]. Verity C. Leeson и соавт. (2012) также сообщают о снижении комплаентности и неполноте получаемого лечения в данной группе пациентов [Leeson et al., 2012]. Недостаток клинических исследований эффективности психотропных препаратов в условиях коморбидности также усложняет лечение таких пациентов [Wobrock et al., 2008].

Уровень сопутствующего проблемного употребления также остается недооцененным в ряде случаев. На данном этапе пациенты с «двойным диагнозом» редко получают комплексную терапию, что определяет высокий риск обострений и худший прогноз [Егоров А.Ю. с соавт., 2017]. Исследования подтверждают более тяжелое течение, худший ответ на лечение и медленное улучшение состояния, более длительные сроки госпитализации у пациентов с сопутствующей аддиктивной патологией [Picci et al., 2013]. Коморбидные пациенты демонстрируют худшие когнитивные и социальные функции [Najt et al., 2011], что может быть как следствием неэффективности лечения, так и причиной снижения комплаентности.

Проблемами исследований на тему коморбидной патологии является неунифицированный подход к количественной оценке уровня употребления, неоднозначность используемых методов в обследовании больного: так, Wu с соавт. (2015) в своей работе в качестве индикатора приема наркотика использовали лабораторное подтверждение, а в исследовании Kerner (2015) использовалось диагностическое интервью.

Особенности выборки также могут искажать результаты исследования [Касян и соавт., 2017]. В условиях российской психиатрической службы крайне важно разделять пациентов психиатрических больниц, находящихся в более тяжелом состоянии, и пациентов амбулаторий в компенсированном состоянии.

Всё это приводит к неоднозначности в оценке влияния коморбидности психического и аддиктивного расстройства на характеристики психического заболевания.

Цель и задачи исследования

Цель работы: исследование влияния употребления ПАВ на комплайенс пациентов с психическими расстройствами.

Задачи исследования:

1. Оценить уровень риска возникновения проблем, связанных с употреблением алкоголя и иных ПАВ у пациентов дневного стационара на этапе купирования обострения основного заболевания.
2. Провести сравнительный анализ особенностей психофармакотерапии и побочные эффекты лечения в группах высокого и низкого риска употребления ПАВ.
3. Изучить комплайенс у пациентов с разным риском употребления ПАВ.
4. Дать характеристику динамики психических расстройств (длительность и частота обострений) в зависимости от риска употребления ПАВ.
5. Оценить особенности функционирования и качества жизни, когнитивные функции пациентов с высоким и низким риском проблемного употребления ПАВ.

Новизна исследования и его актуальность

В результате исследования получены новые данные о частоте и характере употребления алкоголя и иных ПАВ у пациентов с различными психическими расстройствами, получающими лечение в условиях дневного стационара. Новизна и надежность этих данных обеспечена тем, что впервые в отечественной популяции пациентов внебольничного звена психиатрической службы изучены вопросы коморбидности психической и аддиктивной патологии с применением стандартизированных методов оценки уровня употребления ПАВ.

Показано, что употребление ПАВ не достигает степени зависимости, но проявляется в социальной дезадаптации пациентов.

Установлено, что высокий риск употребления ПАВ не ассоциирован с большей выраженностью побочных эффектов психофармакотерапии и ухудшением комплайенса, а также ухудшением когнитивного функционирования как значимого фактора комплаентности.

Научно-практическая значимость

Полученные данные позволяют выявлять пациентов с высоким риском употребления ПАВ для осуществления коррекционных мероприятий.

Выявлено, что неблагоприятное с точки зрения употребления ПАВ микросоциальное окружение является фактором риска проблемного употребления ПАВ пациентом. Больные с проблемным употреблением алкоголя чаще сталкиваются с проблемами с употреблением иных ПАВ (конопля, стимуляторы, ЛСД и т. д.) и требуют тщательного наблюдения и превентивных мер для предотвращения развития SUD и связанных проблем.

Глава 1. Обзор литературы.

По данным статистических отчетов МЗ РФ число пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом какого-либо психического расстройства, помимо состояний, связанных с употреблением ПАВ, взятых под диспансерное наблюдение психоневрологическими организациями с 1995 по 2018 годы равномерно снижается, в то же время число пациентов, обратившихся за консультативно-лечебной помощью растет.

Так, число впервые выявленных пациентов в диспансерной службе в 2016 году составляло 41,0 на 100 000 населения, из них с диагнозом психоза и состояния слабоумия – 20,3, из них с шизофренией – 5,8; с диагнозом непсихотического расстройства – 11,5; с «умственной отсталостью» - 9,2 на 100 тысяч. В 2017 году общее число пациентов снизилось до 40,4 на 100 000 с близким распределением по нозологиям; в 2018 году – до 40,3 соответственно.

Напротив, частота выявления психических расстройств при обращениях за консультативно-лечебной помощью в 2016 году составила 255,4 на 100 000 населения, в 2017 – 250,3, в 2018 – 258,6 соответственно.

При этом каждый год за помощью обращается приблизительно одинаковое число пациентов (в 1996 - 2512,4 на 100 000 населения; в 2016 - 2742,0; в 2017 - 2697,3; в 2018 - 2677,8).

Число впервые выявленных пациентов с психическими и поведенческими расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ, ежегодно снижается, составляя в 2016 году 76,5 пациентов на 100 000 населения, в 2017 - 64,5, в 2018 - 61,9. Число пациентов, ежегодно обращающихся за наркологической помощью также снижается (в 2016 году - 1641,0 на 100 000 населения, в 2017 - 1524,4, в 2018 - 1385,5) [Александрова Г.А., Голубев Н.А. и др., 2019].

Снижение первичной заболеваемости, безусловно является показателем эффективности осуществляемого лечения. Увеличение доли пациентов в консультативно-лечебных центрах является формальным следствием

деинституционализации российской психиатрии и увеличению доступности психиатрической помощи.

В то же время, несоответствие масштабов наркологической и психической заболеваемости может свидетельствовать о гиподиагностике проблемного употребления в условиях коморбидности психической и аддиктивной патологии, когда роли ПАВ в патогенезе заболевания не придается значения.

При изучении данных со всего мира можно проследить широкую распространенность коморбидной аддиктивной патологии. Так, результаты репрезентативных опросов населения США показали, что у 30–50% людей с заболеваниями психотического спектра или аффективными расстройствами настроения наблюдается сопутствующее расстройство, связанное с употреблением алкоголя (AUD), или расстройство, связанное с употреблением неалкогольных наркотиков (DUD) [Grant et al., 2005], [Hasin et al., 2005].

1.1 Расстройства шизофренического спектра и коморбидное расстройство употребления психоактивных веществ: эпидемиология, течение, прогноз и комплайнс.

Распространенность нарушений употребления психоактивных веществ (SUD) в течение жизни у пациентов с шизофренией составляет почти 50%, что в три раза выше, чем в общей популяции [Moore et al., 2012].

Вещества, чаще всего используемые пациентами с шизофренией, по разным данным, включают никотин (80–95%), алкоголь (20–60%), каннабис (12–42%), кокаин (15–50%) и амфетамины (10–25%); кроме того, высокий процент пациентов склонен к полисубстантному употреблению [de Leon et al., 2005], [Moore et al., 2012].

Механизмы, лежащие в основе сосуществования SUD и шизофрении изучены недостаточно, но на данном этапе принципиально выделяют две группы факторов, предрасполагающих к коморбидности: общие для всех ПАВ и специфические для каждого конкретного вещества.

Общим фактором является вовлечение в патогенез как любого SUD, так и шизофрении, дофаминергических проекций в головном мозге.

Мезолимбическая дофаминергическая проекция вовлечена не только в механизм вознаграждения при употреблении ПАВ через увеличение DA в прилежащем ядре, но и в возникновение продуктивных симптомов шизофрении через избыток DA в стриатуме. Так, наркотическая интоксикация может вызывать острые психотические эпизоды, а некоторые наркотики даже используются для создания моделей шизофрении у лабораторных животных.

С другой стороны, истощение DA в мезокортикальной проекции является следствием адаптации нейронов к регулярному поступлению наркотических веществ и в то же время фактором, обуславливающим негативные симптомы шизофрении [Volkow et al., 2007].

Большинство антипсихотических препаратов блокируют дофаминергические D2-рецепторы (D2R). Следовательно, возможно, что пациенты с шизофренией прибегают к ПАВ для временной компенсации ангедонии, вызванной блокадой D2R в областях мозга, связанных с системой вознаграждения (вентральный паллидум и прилежащее ядро), или для компенсации когнитивных нарушений, которые являются результатом префронтальной блокады D2R.

Тем не менее, хроническое употребление наркотиков связано со снижением нейротрансмиссии DA и может усугублять негативные симптомы и когнитивный дефицит [Greenwood et al., 2005].

Патологические изменения нейронов, свойственные шизофрении, в свою очередь могут быть первопричиной повышенной уязвимости к аддиктивным расстройствам. В частности, нарушения гиппокампадно-префронтальной регуляции высвобождения дофамина в прилежащем ядре может способствовать как психозу, так и уязвимости к наркомании [Chambers et al., 2001]. Также в качестве предрасполагающего фактора рассматривается нарушение регуляции глутаматергической нейротрансмиссии в

префронтальных контурах, обуславливающее когнитивные нарушения [Kew et al., 2005].

В патогенезе коморбидности расстройств психотического спектра и расстройства употребления каннабиса рассматривается роль специфических каннабиноидных рецепторов: каннабиноидный рецептор типа 1 (CB1) и каннабиноидный рецептор типа 2 (CB2). Рецептор CB1 экспрессируется в головном мозге, с высокой плотностью в неокортексе, базальных ганглиях и гиппокампе [Murray et al., 2016]. CB1 рецепторы расположены также пресинаптически на терминалах ГАМКергических и глутаматергических нейронов, где они действуют гомеостатически по принципу обратной связи. [Katona et al., 2012]. Рецептор CB2, первоначально считавшийся ограниченным иммунными клетками и периферическими тканями, был также обнаружен в мозжечке и стволе мозга.

Из более чем ста [Hanus, 2009] каннабиноидов конопли тетрагидроканнабинол является основным психоактивным ингредиентом каннабиса [Murray et al., 2016] и действует на каннабиноидные рецепторы, обуславливая, согласно некоторым данным, симптомы шизофрении [Ujike et al., 2004]. Например, мыши, нокаутированные по рецептору CB1, демонстрируют поведение, согласующееся с некоторыми симптомами шизофрении, такими как снижение целенаправленной активности и памяти для временных представлений [Fritzsche, 2001].

Гипотезы формирования коморбидности рассматривают разнонаправленные причинно-следственные связи, то есть либо употребление вызывает психоз, который не произошел бы в отсутствие каннабиса, либо употребление каннабиса является одной из причин, способствующих ускорению развития шизофрении у лиц, уязвимых к этой болезни. Каннабис здесь рассматривается как один из многих факторов развития психоза в рамках теории взаимодействия генов с окружающей средой при психиатрических заболеваниях [Volkow, 2009].

Так, например, по данным проспективных исследований, употребление каннабиса связано с двукратным увеличением шансов развития шизофрении и связанных с ней расстройств [Hall W et al., 2009], а ретроспективные исследования показали, что употребление каннабиса может ускорить начало шизофрении [Veen et al., 2004].

Также не исключается, что употребление каннабиса и психотические расстройства вызваны общими предрасполагающими факторами, что обуславливает их сочетание.

В дополнение ко всему, использование пациентами каннабиса рассматривается как способ самолечения симптомов основного расстройства [Degenhardt et al., 2002].

Считается, что каннабис не является причиной неврологических изменений, характерных для шизофрении, а вызывает преходящие нейрохимические изменения, критичные для людей с генетической уязвимостью к психозу [DeLisi, 2008].

Исследование выборки Норвежского регистра пациентов, которым был установлен диагноз психического расстройства в соответствии с 10-й версией Международной классификации болезней показало распространенность SUD 25,1% при шизофрении. Доля AUD составила 4,6%, DUD - 15,6%. Сочетание же AUD и DUD, осложняющие основной диагноз, встречались в 4,9% случаев [Nesvag et al., 2015].

Ретроспективное исследование датских клинических регистров показало, что большинству пациентов, поступивших с психозом, индуцированным употреблением ПАВ, впоследствии был подтвержден диагноз психотического расстройства [Arendt et al., 2005].

Доказан повышенный риск возникновения психотических эпизодов у лиц, которые когда-либо употребляли каннабис, причем уровень употребления прямо пропорционален риску [Moore et al., 2007].

В 10-летнем исследовании 229 пациентов с расстройством шизофренического спектра употребление марихуаны ассоциировалось с ранним началом психоза, с большим количеством психотических симптомов, а большая выраженность психоза в свою очередь коррелировала с более высоким уровнем употребления. Изменения в приеме наркотика были связаны с изменениями выраженности психотических проявлений заболевания, причем связь оставалась достоверной даже с учетом в статистическом анализе половых, возрастных, социально-демографических различий [Foti et al., 2010].

В довольно масштабном исследовании на 24 306 пациентах, поступивших с диагнозом “психоз”, у 46% из них в течение 2-5 лет была диагностирована шизофрения, при этом расстройства употребления каннабиса были связаны с высокой вероятностью развития заболевания, в то время как расстройства употребления стимуляторов были связаны с более низкой вероятностью установления пациенту диагноза расстройства шизофренического спектра в будущем. Таким образом, важно избегать преждевременной постановки диагноза «шизофрения» пациентам с психозами на фоне употребления стимуляторов [Sara et al., 2014].

Сопутствующее SUD у пациентов с шизофренией является доказанным фактором риска рецидива психотического эпизода, более длительного пребывания в стационаре и более частых госпитализаций [Alvarez-Jimenez et al., 2012], [Batalla et al., 2013], [Picci et al., 2013].

Пациенты, злоупотребляющие марихуаной, показали более высокую частоту и длительность госпитализаций уже в первый год наблюдения, хотя тяжесть психоза, комплаенс и качество жизни были одинаковыми [van Dijk et al., 2012]. Однако исследование Wu et al. выявило более короткую продолжительность госпитализации у лиц с шизофренией и кокаин-положительным анализом мочи при поступлении. Схожие выводы были сделаны Leamon et al. для пациентов с кокаин- и амфетаминзависимыми психозами [Wu et al., 2015], [Leamon et al., 2002].

На первый взгляд противоречивые выводы объясняются более быстрым купированием стимулятор-ассоциированного психоза в условиях отсутствия кокаина или амфетамина, являющихся веществами с коротким периодом полувыведения. Также рассматривается роль лучших когнитивных способностей у лиц, употребляющих кокаин [Potvin et al., 2005] и большей восприимчивостью к антипсихотикам [Wu et al., 2015].

Необходимо отметить, что положительный тест на наркотики в моче не является критерием диагноза SUD.

В исследовании Slauglter et al. пациенты, поступившие впервые с расстройствами шизофренического спектра, коморбидными с расстройством употребления марихуаны, находились в больнице дольше. Тем не менее, пациенты с расстройством употребления марихуаны или расстройством употребления алкоголя, но не с обоими, имели более низкий риск повторной госпитализации по сравнению с пациентами с расстройствами шизофренического спектра без сопутствующего SUD. Это может быть связано с субъективным облегчением симптомов на фоне приема алкоголя или наркотиков; с эффектом терапии аддиктивного расстройства, облегчающей симптомы основного заболевания; а также с госпитализацией пациентов с коморбидным расстройством на более ранних стадиях шизофрении [Slauglter et al., 2017].

Также у пациентов с первым эпизодом психоза и коморбидным SUD достоверно чаще госпитализация является недобровольной [Opsal et al., 2011]. У коморбидных пациентов чаще наблюдаются побочные эффекты антипсихотической терапии: так, пациенты с проблемным употреблением метамфетамина демонстрировали большую выраженность экстрапирамидных нарушений, связанных с фармакотерапией [Temmingh et al., 2020]. Коморбидные пациенты демонстрируют худшую приверженность лечению расстройств шизофренического спектра [Najt et al., 2011].

Исход лечения также достоверно хуже у пациентов с сопутствующим шизофреническим SUD [Kavanagh et al., 2002].

Страдает и общее качество жизни таких больных, и функциональный прогноз: Сопутствующее SUD оказывает негативное влияние на когнитивное функционирование пациентов с психическими расстройствами [Najt et al., 2011].

Более того, показатели смертности, по данным проспективных исследований, выше у пациентов с коморбидным SUD [Hjorthøj et al., 2015].

Однако в исследовании амбулаторных больных шизофренией пациенты с сопутствующим расстройством употребления алкоголя, каннабиса, кокаина, полисубстантной зависимостью имели лучшие когнитивные показатели [Potvin et al., 2005].

Потребители каннабиса демонстрируют лучшее когнитивное развитие в начале психоза, что может объясняться более высоким преморбидным IQ [Leeson et al., 2012].

Варианты фармакологического лечения пациентов с шизофренией и коморбидным SUD остаются сложными [Wobrock et al., 2008], так как все фармакологические исследования чаще всего проводятся на менее сложной категории больных. Как следствие, имеется недостаточно данных о подходах в этой психиатрической популяции.

Некоторые антипсихотические препараты показали свою эффективность в качестве лечения и шизофрении, и SUD по отдельности. [Lalanne et al., 2016].

Антипсихотики первого поколения не показали положительного эффекта на течение SUD у пациентов с шизофренией [San et al., 2007], [Green et al., 2008], [Green et al., 2015] и по некоторым данным были связаны даже с усилением потребления [Meszaros et al., 2011].

Данные, связанные с использованием антипсихотических средств второго поколения у этих пациентов неоднозначны [San et al., 2007]. Согласно метаанализам, антипсихотики не изменяли течение SUD у пациентов, злоупотреблявших кокаином и психостимуляторами без других психических заболеваний [Kishi et al., 2013].

Клозапин остается единственной молекулой с доказанной эффективностью для лечения SUD у пациентов с шизофренией [San et al., 2007], [Agid et al., 2010], [Awad et al., 2012].

Клозапин относительно слабо блокирует дофаминовые D2-рецепторы, но обеспечивает полную блокаду серотонинергических 5-HT_{2A} и норадренергических 1 и 2-рецепторов, что связано со снижением тяги к веществу [Seeman, 2014].

Кроме того, клозапин усиливает глутаматерическую нейротрансмиссию, что может облегчить тягу к употреблению психоактивных веществ [Schwielers et al., 2008].

Как и другие антипсихотики 2 поколения, клозапин менее критичен с точки зрения снижения когнитивных функций, что позволяет комбинировать фармакотерапию с психотерапевтическим лечением [Wobrock et al., 2008].

N-десметилклозапин (NDMC), основной метаболит клозапина и мощный и эффективный агонист мускариновых рецепторов, является специфическим молекулярным агентом, ответственным за эффективность клозапина в лечении рефрактерных пациентов с шизофренией. Уникальная эффективность клозапина при лечении SUD также может быть частично объяснена особой молекулярной структурой NDMC [Kelly et al., 2012].

В целом было отмечено, что течение SUD улучшается примерно на 85% при переходе пациента на терапию клозапином [San et al., 2007].

Тем не менее, продемонстрированная эффективность клозапина в лечении пациентов с двойным диагнозом основана на неконтролируемых наблюдательных исследованиях [Arranz et al., 2018].

1.2 Аффективные расстройства и коморбидное расстройство употребления психоактивных веществ: эпидемиология, течение, прогноз и комплайнс.

1.2.1 Биполярное аффективное расстройства и коморбидное расстройство употребления психоактивных веществ.

Частота SUD у субъектов с биполярным аффективным расстройством варьирует от 35-60% по данным различных исследований. Процент пациентов с БАР, употребляющих ПАВ (как алкогольные, так и неалкогольные) выше, чем в нормальной популяции [Lagerberg et al., 2010].

Согласно последним метаанализам, частота SUD равна среди больных БАР 1 типа и БАР 2 типа.

Распространенность AUD в течение жизни затрагивает приблизительно одну треть пациентов с БАР, причем более высокие показатели у мужчин (44%), чем у женщин (22%) [Di Florio et al., 2014].

Во многом это связано с общими патофизиологическими механизмами в развитии AUD и БАР [Farren et al., 2012].

Доказано, что БАР и AUD формируются на общей генетически уязвимой основе [Johnson et al., 2009], [Carmiol et al., 2014].

Данные о влиянии коморбидного AUD на течение и исход БАР противоречивы. С одной стороны, известно о негативных эффектах коморбидного AUD, таких как: более частые и длительные эпизоды депрессии/мании, больше остаточных симптомов в период интермиссии, более высокая вероятность рецидива, большая частота смешанных аффективных эпизодов и снижение приверженности лечению [Van Zaane et al., 2010], [Manwani et al., 2007], [Lagerberg et al., 2010].

Baethge et al. продемонстрировали связь между дистимией, подпороговой депрессией и депрессией у пациентов с БАР 1 типа, коморбидной с SUD длительного течения и употреблением алкоголя в предыдущем или том же квартале года, но не в следующем. Тем не менее, подобной взаимосвязи между

субпороговой манией, гипоманией и манией и употреблением выявлено не было [Baethge et al., 2008].

Jaffee et al. обнаружили, что употребление не менее трех стандартных дринок в день или увеличение количества дней употребления влекло за собой депрессивный эпизод в течение одного месяца [Jaffee et al., 2009].

Prisciandaro et al. установили, что депрессивные симптомы и тяга к алкоголю у пациентов с БАП и сопутствующим SUD связаны с увеличением употребления в течение ближайшей недели [Prisciandaro et al., 2012].

С другой стороны, эти отрицательные эффекты коморбидного AUD на течение биполярного заболевания не были подтверждены в выборке пациентов с БАП, которые получали адекватное лечение [Van Zaane et al., 2010], [Van Zaane et al., 2014].

В исследовании пациентов с БАП без установленного диагноза SUD, получавших в течение месяца адекватную терапию нормотимиками, употребление алкоголя было связано с более тяжелым течением БАП, несмотря на относительно небольшое количество алкоголя [Goldstein et al., 2006].

Механизмы, вовлеченные в увеличенное потребление веществ больными БАП не известны. В нескольких исследованиях было обнаружено увеличение импульсивности и стремление к поиску новизны у пациентов с БАП [Nery et al., 2008], что также обуславливало приверженность к употреблению психоактивных веществ [Fergusson et al., 2008].

Дисбаланс в системе Behavioral Approach System/Behavioral Inhibition System, предложенной Джеффри Аланом Греем в 1970 году, в сторону большей чувствительности Behavioral Approach System связана с повышенным риском маниакальных эпизодов [Alloy et al., 2012] а также и со злоупотреблением психоактивными веществами [Franken et al., 2006].

Доказаны более выраженные нарушения функционирования у пациентов с БАП с коморбидным SUD, более тяжелое течение БАП и худшие исходы лечения [van Rossum et al., 2008].

Также имеются данные о худшем функционировании детей и подростков с сосуществующими БАП и SUD [Cardoso et al., 2017].

Сосуществование БАП и SUD не влияло на тяжесть основного заболевания (оцениваемую по Шкале Гамильтона для оценки депрессии, Шкале тревоги Гамильтона, шкале маний Янга, Шкале достижения цели); тем не менее, пациенты с двойным диагнозом имели худшие показатели социального функционирования (согласно оценке по Опроснику социальной интеграции SASS) на любой стадии наблюдения, и плохое функционирование увеличивало риск рецидива при употреблении психоактивных веществ во время лечения. Наконец, сопутствующее SUD не являлось фактором риска прекращения лечения в исследуемой выборке пациентов [Mazza et al., 2009].

Однако некоторые исследования показали снижение комплаенса у пациентов с БАП, коморбидным с SUD [Manwani et al., 2007], [Sajatovic et al., 2009].

В исследовании Baldessarini et al. коморбидные пациенты были более склонны к несоблюдению лечения [Baldessarini et al., 2008].

Тенденция к сокращению числа госпитализаций, укорочению периода нахождения в больнице [Sinclair et al., 2008], обнаруженная в группе с чрезмерным употреблением психоактивных веществ, может быть следствием сниженного комплаенса, а также неоптимальности стационарных учреждений для лечения пациентов с БАП с коморбидным злоупотреблением, что может приводит к сокращению стационарного лечения [Lagerberg et al., 2010].

Дети и подростки с сопутствующей патологией БАП и SUD показали более позднее начало дебюта БАП, более высокую частоту попыток самоубийства в течение всей жизни, достоверно более частую госпитализацию. У пациентов с двойным диагнозом наблюдалась тенденция к возникновению эпизодов психоза и большей выраженности депрессивных симптомов [Cardoso et al., 2017].

Более ранний дебют БАП у пациентов с существующим SUD не нашел подтверждения в исследовании Lagerberg et al., но был подтвержден в работе Haro et al, 2006.

Расстойства употребления психоактивных веществ, сопутствующие БАР не были связаны с более длительным временем излечения от депрессивной фазы, но способствовали повышению риска перехода в маниакальные, смешанные или гипоманиакальные состояния [Ostacher et al., 2010].

Сопутствующее AUD также связано с большим количеством рецидивов биполярного аффективного расстройства [Simhandl et al., 2016].

1.2.2 Депрессивные расстройства и коморбидное расстройство употребления психоактивных веществ.

SUD у пациентов с депрессивным расстройством оценивается от 27% [Duijkers et al., 2016] до 35% [Vitali et al., 2018], тогда как данный показатель в общей популяции в течение жизни составляет 17%.

Начало SUD в раннем возрасте связано с более высоким риском развития вторичного расстройства настроения в будущем [Kenneson et al., 2013].

В исследовании больных БДР, не употребляющих каннабис, употребляющих каннабис и пациентов с диагностированным сопутствующим расстройством употребления каннабиса не было обнаружено различий в показателях ремиссии между группами. Уровень употребления каннабиса был связан с более выраженными депрессивными симптомами, в особенности ангедонией, изменениями массы тела, нарушениями сна и психомоторными проблемами. После поправки на исходные искажающие факторы связь между употреблением каннабиса и склонностью к суицидам, функционированием и качеством жизни оказалась недостоверной. Таким образом, ассоциация между употреблением каннабиса и более тяжелым течением БДР может быть связана не с самим употреблением, а с сопутствующими факторами [Feingold et al., 2017].

По некоторым данным употребление каннабиса не влечет за собой повышенного риска депрессии [Manrique-Garcia et al., 2012]. Также систематические обзоры пришли к выводу о неубедительности доказательств

увеличения риска возникновения депрессии при употреблении каннабиса [Moore et al., 2007].

Проспективное исследование показало, что употребление каннабиса было связано с увеличением шансов употребления алкоголя, никотина и других наркотиков, но не с расстройствами настроения или тревожными расстройствами [Blanco et al., 2016].

В перекрестных исследованиях сообщается о высокой распространенности депрессии и тревожных расстройств у потребителей каннабиса [Toftdahl et al., 2016], [Feingold et al., 2016], [Kedzior et al., 2014], но направление воздействия остается неясным [Feingold et al., 2016], [Feingold et al., 2015], [Crippa et al., 2009].

Однако обзор Lev-Ran et al. пришел к выводу, что употребление каннабиса было связано с небольшим повышением риска депрессии, причем интенсивное употребление означало более сильный риск [Lev-Ran et al., 2014], [Gobbi et al., 2019].

По данным Hasin et al. взрослые с расстройством употребления каннабиса в 2,8 раза чаще, чем люди без такового соответствуют критериям большого депрессивного расстройства [Hasin et al., 2016].

Доказана и обратная зависимость: люди с большим депрессивным расстройством более склонны впоследствии употреблять каннабис [Feingold et al., 2015] и склонны к развитию расстройства употребления каннабиса в будущем [Pacek et al., 2013]. Мотивом употребления многих коморбидных пациентов самолечение в попытке облегчить симптомы [Sarvet et al., 2018], [Salazar et al., 2019] и нивелировать сниженный аффект [Wycoff et al., 2018].

Использование каннабиса для купирования депрессивных симптомов [Metrik et al., 2011] и абстинентного синдрома [Cornelius et al., 2008] создает подкрепление дальнейшего употребления. Такой тип отрицательного подкрепления представляет особенный риск для людей, склонных к депрессивным эпизодам [Wycoff et al., 2018].

Хотя каннабис может быстро облегчить депрессивные симптомы сразу после употребления, повторное употребление каннабиса связано с увеличением депрессивных эпизодов с течением времени [Cutler et al., 2018], [Gobbi et al., 2019]. У пациентов, употребляющих каннабис ежедневно, выявлено подавление каннабиноидных рецепторов (в частности CB1) в областях мозга, участвующих в модуляции эмоций [Zhou et al., 2017], что обуславливает как эйфоретический эффект каннабиса, так и синдром отмены [Schlitz et al., 2017].

Пациенты с сосуществующими расстройствами настроения и расстройством употребления каннабиса более склонны к лечению последнего [Kerridge et al., 2017], [Wu et al., 2017]. Большое депрессивное расстройство также связано с риском рецидива у пациентов с каннабиноидной зависимостью в ремиссии [Florez-Salamanca et al., 2013].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффекта флуоксетина (в дополнение к когнитивно-поведенческой терапии) для лечения коморбидного CUD-БДР различий в динамике состояния пациентов между группами выявлено не было [Cornelius et al., 2010].

В другом исследовании сравнивали венлафаксин с плацебо для лечения CUD и коморбидного депрессивного расстройства (БДР или дистимии) у взрослых [Levin et al., 2013]. Хотя в обеих группах наблюдалась положительная динамика с редукцией депрессивных симптомов, у тех, кто получал венлафаксин, было меньше шансов достичь прекращения употребления каннабиса.

Депрессивные расстройства встречаются примерно у 17% населения в целом, но у пациентов с алкогольной зависимостью они оцениваются в диапазоне от 32% до 42% [Jeanblanc et al., 2015].

Более того, у пациентов с сосуществующими AUD и БДР выраженность симптомов депрессии была больше [Carton et al., 2018].

По данным метаанализа, риск тяжелой депрессии в 3,10 раза выше для человека с алкогольной зависимостью, чем для человека без AUD [Lai et al., 2015].

Сопутствующее AUD увеличивает риск самоубийств пациентов с депрессивными расстройствами [Yoon et al., 2011].

Пациенты с сосуществующими AUD и БДР демонстрируют более низкие функциональные показатели [Brière et al., 2014] и имеют худший исход основного заболевания [Hong et al., 2019].

Что касается ПАВ-психостимуляторов и их влияния на аффективные расстройства, по некоторым схемам они используются как вспомогательная терапия депрессии в комбинации с антидепрессантами, с хорошими симптоматическими эффектами и переносимостью, но рандомизированных клинических исследований по этой теме пока нет [Malhi et al., 2016].

1.3 Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства, коморбидные с SUD: эпидемиология, течение, прогноз и комплаенс.

По данным метаанализа, SUD наиболее достоверно связан с большим депрессивным расстройством и тревожными расстройствами.

У людей с AUD (злоупотребление или зависимость) в 2,1 раза выше риск возникновения какого-либо тревожного расстройства по сравнению с людьми без AUD [Lai et al., 2015].

В коморбидности AUD и тревожного расстройства важным аспектом является временное соотношение дебютов данных патологий.

Начало AUD, как правило, следовало за началом специфических и социальной фобии. Начало злоупотребления алкоголем обычно предшествовало началу генерализованного тревожного расстройства, панического расстройства, агорафобии, тяжелой депрессии и дистимии, тогда как начало алкогольной зависимости предшествовало появлению только генерализованного тревожного расстройства и панического расстройства.

У коморбидных пациентов, алкогольная зависимость которых возникла после дебюта панического расстройства с агорафобией и генерализованного тревожного расстройства был показан повышенный риск стойкой алкогольной зависимости [Falk et al., 2008].

Доказан более высокий риск возникновения AUD и SUD в более позднем возрасте среди людей с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) [Swendsen et al., 2010].

Тревожное расстройство в течение жизни в значительной степени связано с алкогольной зависимостью, но не со злоупотреблением без зависимости. Однако, при анализе временных соотношений дебютов данных патологий были получены противоречивые результаты, не позволяющие сделать определенный вывод [Fink et al., 2016].

По данным эпидемиологических исследований, среди пациентов с 12-месячным анамнезом SUD у более чем 31% в том же году дебютирует тревожное расстройство, а у 12% пациентов с тревожным расстройством в течение года дебютирует SUD. Исследования на животных моделях показывают, что тревожное расстройство способствует формированию алкоголизма: крысы с кломипрамин-индуцированным тревожным расстройством достоверно чаще предпочитали этанол воде [Егоров А.Ю. и др., 2019].

Для объяснения коморбидности данных состояний рассматриваются четыре гипотезы. Во-первых, развитие SUD обусловлено самолечением пациентов с тревожным расстройством. Во-вторых, наркотическая и алкогольная интоксикация и последующий синдром абстиненции могут быть причиной появления патологического беспокойства. В-третьих, одно расстройство может влиять на индукцию факторов риска другого патологического состояния. В-четвертых, рассматривается модель общих факторов риска для обоих состояний [Cerdea et al., 2008]. На данный момент нет единого объяснения относительно вектора развития коморбидных состояний,

исследования показывают, что каждое может являться отягощающим фактором для другого [Prior et al., 2017].

1.4 Расстройства личности и поведения, коморбидные с SUD:

эпидемиология, течение, прогноз и комплайенс.

В Национальном эпидемиологическом исследовании алкоголя и связанных с ним состояний (NESARC) 42% участников, которые соответствовали диагностическим критериям для любого расстройства личности, также соответствовали критериям алкогольной зависимости DSM-IV [Hasin et al., 2015], причем наиболее часто коморбидное состояние диагностировалось у пациентов с пограничным расстройством личности и диссоциальным (антисоциальным) расстройством личности.

Среди пациентов с диагностированным пограничным расстройством личности от 46% до 49% соответствовали диагностическим критериям AUD в настоящем, а 59% соответствовали диагностическим критериям для AUD в течение жизни.

Коморбидность зависимости от кокаина и пограничного расстройства оценивается от 13,8 до 39%. Зависимость от опиоидов (включая героиную зависимость) среди пациентов с пограничным расстройством встречается, по разным оценкам, в 11,5 - 51% случаев [Trull et al., 2018].

Распространенность AUD среди пациентов с антисоциальным расстройством личности составляет примерно 68%.

В выборке пациентов с диагнозом AUD антисоциальное расстройство встречалось немного чаще, чем пограничное расстройство и было диагностировано у 19 - 22% респондентов [Trull et al., 2016].

Коморбидное SUD чаще встречалось в выборке мужчин с пограничным расстройством и было связано с агрессивным и аутоагрессивным поведением. Пациенты с коморбидным SUD демонстрировали худший комплайенс по сравнению с группой контроля и чаще бросали лечение [Karterud et al., 2009].

По некоторым данным, сопутствующее пограничное расстройство является предиктором худшего ответа на лечение, а также коррелирует с тяжестью SUD [Parmar et al., 2018], [Karterud et al., 2009].

Рядом исследователей считается, что в основе AUD и расстройств личности лежат одни и те же личностные черты, связанные с агрессивными, импульсивными и невротическими тенденциями [Lejuez et al., 2010], [Helle et al., 2019], [Garofalo et al., 2017].

Хроническое чрезмерное употребление, а также проблемы, связанные с чрезмерным употреблением алкоголя и наркотиков, являются возможными симптомами пограничного расстройства. Однако, при изучении коморбидности SUD и пограничного расстройства независимо от их общих признаков было установлено, что сосуществование этих состояний неслучайно и достоверная связь между ними не объясняется методологическими ошибками [Trull et al., 2018].

1.5 Органические психические расстройства, коморбидные с SUD: эпидемиология, течение, прогноз и комплайнс.

В класс МКБ-10 F00-F09 входят болезнь Альцгеймера, сосудистая, симптоматическая и неуточненная деменции, и другие психические расстройства, обусловленные органическим поражением головного мозга.

Патогенез болезни Альцгеймера объясняется гипотезой каскада амилоида: накопление бляшек бета-амилоида и нейрофибриллярных клубочков тау приводит к нейродегенерации. Бета-амилоид отщепляется от трансмембранного белка-предшественника амилоида (APP) с помощью β - и γ -секретаз. Эти пептиды накапливаются и образуют основной компонент диффузных сенильных бляшек, обнаруженных в ткани головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера. Это инициирует воспалительные процессы, которые вызывают гибель нейронов, приводящую к прогрессированию заболевания [Heneka et al., 2015].

Алкогольная интоксикация, абстиненция и хроническое употребление воздействуют также на иммунную систему: активируются TLR микроглии и высвобождаются провоспалительные цитокины [Venkataraman et al., 2017].

Слабое и умеренное употребление алкоголя связано уменьшенным риском неуточненной деменции и болезни Альцгеймера, за исключением субъектов с наличием Альцгеймер-ассоциированного аллеля аполипопротеина E [Panza et al., 2012].

Исследования с участием небольших выборок людей среднего возраста, употребляющих алкоголь, подтверждали гипотезу о том, что любое употребление алкоголя связано с худшими показателями когнитивных тестов [Panza et al., 2009]. Эти результаты подтвердились в подвыборке женщин с культурой употребления, близкой к мужской. Последующее исследование с участием студентов мужского и женского пола и пожилых мужчин пришло к выводу, что не существует существенной отрицательной связи между социальным употреблением алкоголя и уровнем когнитивного функционирования, хотя повышенное потребление алкоголя среди молодых умеренно пьющих женщин было связано с лучшими результатами в когнитивных тестах [Panza et al., 2009].

По данным метаанализа, употребление алкоголя от легкой до умеренной степени не ухудшает когнитивные функции у более молодых субъектов и снижает риск деменции и снижения когнитивных функций у пожилых, тогда как пьянство (>3–4 стандартных дриנקов в день) связано с повышенным риском слабоумия и когнитивных нарушений [Neafsey et al., 2011].

Исследование людей старше 65 лет также показало худшее когнитивное функционирование у злоупотребляющих людей в сравнении с теми, кто пьет умеренно; уровень употребления оценивался в граммах алкоголя в неделю [Chan et al., 2010].

В лабораторных экспериментах показано, что 6-дневное умеренное воздействие алкоголя защищает культуры срезов гиппокампа и энторинальной

коры крыс от токсичности бета-амилоида, белка, вовлеченного в патогенез болезни Альцгеймера [Golde et al., 2003].

Сниженный риск болезни Альцгеймера доказан у людей, придерживающихся средиземноморской диеты, включающей в числе прочего и регулярное употребление умеренного количества вина [Scarmeas et al., 2006].

Механизм протективного воздействия алкоголя на нейроны и глию заключается в активации белков теплового шока и других механизмов выживания клетки: активация нейрональных N-метил-D-аспартатных рецепторов, активация протеинкиназ C эпсилон и фокальной адгезионной киназы [Peters et al., 2008], [Anstey et al., 2009].

Алкогольная зависимость, однако, является значительным и независимым предиктором болезни Альцгеймера, особенно в возрасте 65–79 лет [Zilkens et al., 2014].

Наличие таких факторов риска, как носительство аллеля аполипопротеина E4, злоупотребление алкоголем в больших количествах и курение были связаны с дебютом болезни Альцгеймера на 10 лет раньше, чем при отсутствии таковых [Harwood et al., 2010].

Каннабиноиды не связаны с повышенным риском органических психических расстройств: напротив, накоплены некоторые сведения об относительно успешном применении дронабинола для лечения болезни Альцгеймера [Volicer L et al., 1997] и деменции [Walther S et al., 2011].

В исследовании комплайенса пациентов с болезнью Альцгеймера были выявлены факторы риска нарушения режима терапии: субъективная незначимость снижения когнитивных функций для пациента в сравнении с другими сопутствующими заболеваниями; побочные эффекты лекарств; неэффективность лечения; невозможность посещать клинику; высокая стоимость лекарств [Lum et al., 2019]. Таким образом, влияние сопутствующего употребления на комплайенс пациентов с органическими психическими расстройствами недостаточно изучено.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1 Характеристика обследованных пациентов

В исследовании приняли участие пациенты, получающие лечение в дневном стационаре в период стабилизации состояния, методом сплошной выборки.

Все пациенты получали лекарственную терапию.

Всем пациентам перед началом тестирования были разъяснены условия проведения исследования, после чего они давали устное согласие на участие.

В выборку вошло 97 пациентов с различными психическими расстройствами.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Возраст от 18 до 65 лет.
2. Установленный диагноз психического расстройства из следующих рубрик МКБ-10:
 - F00-F09 Органические, включая симптоматические, психические расстройства;
 - F20-F29 Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства;
 - F30-F39 Расстройства настроения (аффективные расстройства);
 - F40-F48 Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства;
 - F60-F69 Расстройства личности и поведения в зрелом возрасте.

Характеристика пациентов по исследуемым диагностическим категориям представлена в таблице 2.1.

Табл. 2.1 – Характеристика обследованных пациентов.

Признак	Код заболевания по МКБ-10				
	F0	F20	F30	F40	F60
Длительность заболевания, годы	11,42±2,8	6,99±1,48	6,77±3,01	2,36±0,75	3,9±1,6
Средний возраст, годы	29,2±3,15	28,7±1,63	28,3±3,3	24,8±1,25	20,78±1,3
Пол (мужчины/женщины), абсолютное количество	11/4	21/13	9/10	12/8	7/2
Пол (мужчины/женщины), %	73/27	62/38	47/53	60/40	78/22
Всего пациентов	15	34	19	20	9
Всего пациентов, %	15,5	35	19,6	20,6	9,3

2.2 Методы исследования

В работе были использованы клинико-психопатологический метод, метод шкальных оценок пациентов, статистические методы обработки и анализа данных.

Сведения из истории болезни о каждом пациенте заносились в клиническую карту, включающую анамнестические сведения, такие как: длительность заболевания, длительность и количество госпитализаций, наличие образования и работы, инвалидности, семейное положение, данные о лечении и данные о динамике употребления ПАВ и основного психического расстройства (например, были ли нарушения лекарственной терапии в связи с употреблением ПАВ или обращался ли пациент за помощью в связи с употреблением ПАВ и т.д.).

Пациенты были обследованы с помощью опросников и шкал, описанных ниже.

1. Оценка по шкалам AUDIT и DUDIT.

Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) является скрининговым тестом для оценки употребления алкоголя.

Доказана значимость проведения скрининга для принятия решений о дальнейшей тактике, по данным когортных исследований высокие оценки употребления алкоголя были связаны с депрессией, тревогой, употреблением крэка или кокаина и использованием других стимуляторов [Khan et al., 2020]. Первые три вопроса теста AUDIT характеризуют частоты и количество выпиваемого алкоголя, вопросы 4 и 6 – наличие симптомов зависимости, вопросы 5 и с 7 по 10 – различные проблемы, связанные с употреблением алкоголя.

Drug Use Disorders Identification Test (DUDIT) - это скрининговый тест из 11 вопросов, разработанный для выявления моделей употребления неалкогольных наркотиков и различных проблем, связанных с наркотиками, как в общей популяции, так и среди пациентов наркологических отделений. Более высокий суммарный балл указывает на большую выраженность проблем с наркотиками [Hildebrand et al., 2015].

Суммарный балл DUDIT предполагает ранжирование на следующие уровни риска:

- никаких проблем, связанных с наркотиками (от 0 до 5 баллов для мужчин/1 балла для женщин);
- возможные проблемы, связанные с наркотиками (6/2 – 24 балла);
- вероятная наркотическая зависимость (≥ 25 баллов) [Berman et al., 2005].

При апробации DUDIT в выборке потребителей наркотиков чувствительность теста была оценена в 90%, специфичностью - в 78% [Berman et al., 2005].

2. Опросник отношения к ПАВ.

Пациенты заполняли таблицу самоотчета, в которой предлагалось выбрать ответ на следующие вопросы:

- В каком возрасте вы попробовали ПАВ (алкоголь/наркотики)?
- Сколько в вашем ближайшем окружении людей регулярно употребляющих ПАВ в больших количествах?
- Чувствуете ли вы дискомфорт в компании, где все употребляют ПАВ, а вы нет?

- Какое употребление ПАВ может быть безопасным?
- Считаете ли вы что проблемы, которые люди испытывают в связи со злоупотреблением ПАВ, относятся к болезни?
- Причина, по которой вы чаще всего вы употребляете ПАВ?

3. The Clinical Global Impression – Severity scale (CGI-S) - шкала оценки общего клинического впечатления.

Шкала представляет из себя краткую оценку врача на глобальное функционирование пациента до и после начала приема лекарственного средства. CGI является глобальным показателем, определяемым клиницистом на основании обследования пациента, сведений из истории болезни, психосоциальных обстоятельств, симптомов, поведения и влияния симптомов на функциональную способность пациента.

Модификация шкалы - CGI-Severity (CGI-S) основана на ответе врача на один вопрос: «Учитывая ваш общий клинический опыт работы с этой конкретной группой населения, насколько психически болен пациент во время исследования?», который оценивается по семибалльной шкале: 1 = психически здоров; 2 = на грани психического заболевания; 3 = болен в легкой степени; 4 = болен в умеренной степени; 5 = болен в значительной степени; 6 = болен в тяжелой степени; 7 = относится к группе наиболее тяжело больных пациентов. Оценка по данной шкале должна отражать средний уровень тяжести за семь дней.

4. Шкала оценки побочных эффектов UKU.

Шкала позволяет провести комплексную оценку побочных эффектов психотропных препаратов. Оцениваются психические, неврологические, вегетативные и другие побочные эффекты по шкале от 0 (отсутствие побочного эффекта) до 3 (побочный эффект выражен значительно). Сумма баллов по каждой подшкале и шкале в целом характеризует выраженность побочных эффектов терапии. Шкала была разработана O.Lingjærde et al. в 1987 году.

5. Drug Attitude Inventory-10 (DAI-10) – опросник отношения пациента к проводимой лекарственной терапии.

Модификация шкалы содержит 10 утверждений о лечении, каждое из которых пациент должен классифицировать как истинное или ложное, применительно к их собственному опыту приема лекарств. За каждый ответ, совпадающий с эталоном (ответы, предполагающие 100% комплаенс) ставится 1 балл. Таким образом, наиболее приверженные пациенты получают 10 баллов, наименее приверженные – 0 баллов.

Подшкала «Общие установки ожидания от болезни» характеризует отношение пациента к проводимой терапии: считает ли он назначенные лекарства полезными и соответствующими его состоянию. Максимальная оценка по подшкале составляет 5 баллов.

Подшкала «Субъективное самочувствие» характеризует отношение пациента к изменению своего состояния после приема лекарств и возникающим побочным эффектам. Максимальная оценка по подшкале составляет 5 баллов. Положительное отношение к лекарствам коррелирует с соблюдением режима терапии пациентами. Использование опросников позволяет выявить группу риска по нарушению комплаенса среди больных быстрее и дешевле, чем при лабораторном определении концентрации препарата в крови.

6. Тест Струпа.

Нейропсихологический тест Струпа используется для оценки способности игнорировать когнитивные помехи, возникающие, когда обработка специфической функции стимула препятствует одновременной обработке второго атрибута этого же стимула. Трудность в подавлении более автоматизированного процесса называется эффектом Струпа [Stroop, 1935].

В используемой модификации теста субъекты должны как можно быстрее читать две таблицы. Одна из них представляют «согласованное условие», при котором участники должны прочесть названия цветов, напечатанные черными чернилами. Во второй таблице цветовые слова печатаются

несогласованными цветными чернилами, таким образом, участники должны назвать цвет чернил вместо того, чтобы читать слово.

На основании времени, затраченного на выполнение заданий, рассчитывается показатель интерференции. В нашей работе мы использовали формулу разницы между временем, затраченным на прочтение цветных слов и временем, затраченным на прочтение слов, напечатанных черными чернилами. Меньшая разница между показателями означает лучший уровень когнитивного функционирования пациента.

7. Schutte Self-Report Emotional Intelligence (SSREI) Scale – шкала эмоционального интеллекта.

Шкала самоотчета основана на анализе четырех факторов: оптимизм, социальные навыки, эмоциональное регулирование и использование эмоций. Опросник включает 33 вопроса с использованием шкалы от 1 (полностью согласен) до 5 (категорически не согласен) для ответов [Schutte et al., 1998].

8. 36-Item Short Form Health Survey questionnaire (SF-36).

SF-36 включает восемь подшкал: физическое функционирование; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; телесная боль; общее состояние здоровья; жизненная сила; социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием и психическое здоровье.

Опросник позволяет оценить физический и психический показатели удовлетворенности уровнем функционирования в условиях болезни.

9. The Personal and Social Performance (PSP) Scale – Шкала социально ориентированного и социального функционирования.

Использование шкалы PSP в клинической практике обусловлено значимостью оценки психосоциальной дисфункции как одной из черт шизофрении, а также зависимостью социального функционирования и эффективностью лечения.

Тест состоит из оценки социально полезной деятельности, социальной деятельности, самообслуживания и агрессивного поведения по 6-балльной шкале.

10. Статистическая обработка данных.

Дескриптивная оценка данных включала в себя расчет среднего арифметического, среднюю ошибку среднего значения.

Для оценки межгрупповых различий признаков, измеренных количественно, использовался U критерий Манна-Уитни.

Анализ когнитивных функций, комплайенса и их зависимость от уровня употребления ПАВ проводился с помощью rs-критерия Спирмена.

Для статистической обработки данных использовался программный пакет для прикладного статистического анализа Statistica 8.0.

Критический уровень достоверности нулевой гипотезы принимался равным 0,05.

Глава 3. Результаты исследования

3.1 Клинико-шкальная характеристика обследованных пациентов

На момент обследования психическое состояние пациентов в целом можно охарактеризовать как легкую степень тяжести заболевания: показатель по шкале CGI-S составил $3,48 \pm 0,17$ балла.

Средний риск проблем с употреблением алкоголя по группе обследования в целом оказался низким и составил 3,7 балла по шкале AUDIT.

По отношению к употреблению алкоголя пациенты были разделены на две группы: с высоким и низким риском проблем с употреблением алкоголя согласно результатам, полученным при использовании в обследовании пациентов шкалы AUDIT. В основную группу вошли 16 пациентов с результатом по AUDIT не менее 8 баллов (16,5% от всей выборки). В группу контроля вошел 81 пациент (83,5% выборки).

Общий балл по шкале AUDIT составил для пациентов с высоким риском употребления алкоголя $15,4 \pm 1,8$ балла, для пациентов с низким риском - $1,4 \pm 0,2$.

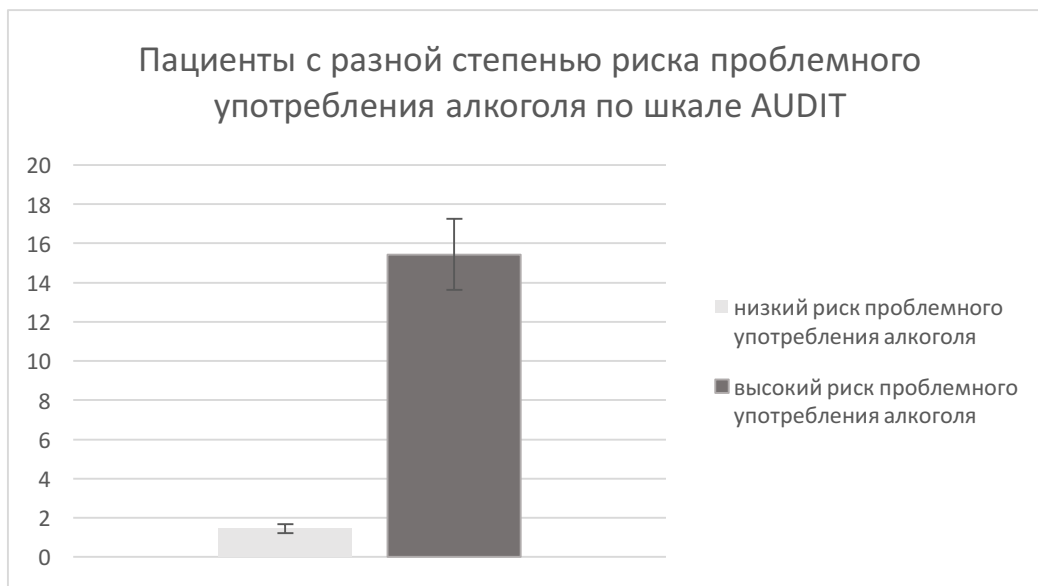


Рис. 3.1 Уровень риска употребления алкоголя по шкале AUDIT у пациентов с психическими расстройствами в целом.

Согласно результатам, полученным при использовании шкалы DUDIT, были также выделены группы пациентов с высоким уровнем риска употребления

ПАВ (11,3 % от общего числа пациентов) и с низким риском употребления ПАВ (88,6% от общего числа пациентов).

Пациенты с высоким риском употребления ПАВ не отличались от пациентов с низким риском по возрасту, длительности заболевания, риску проблем с употреблением алкоголя (шкала AUDIT), отношению к лечению (шкала DAI-10), терапии и побочным эффектам лечения (шкала UKU).

Табл. 3.1 Клиническая характеристика течения заболевания у пациентов с разным уровнем риска проблем с употреблением ПАВ.

	Возраст, годы	Длительность заболевания, годы	шкала AUDIT, баллы	шкала DAI-10. баллы	шкала UKU. баллы
Пациенты с высоким риском употребления ПАВ	22,5±1,4	2,9±1,0	8,2±2,3	6,6±0,8	21,6±5,7
Пациенты с низким риском употребления ПАВ	27,8±1.2	6,6±1,0	3,2±0,6	7,2±0,3	19,4±1,6

Достоверных отличий по группам препаратов между пациентами высокого и низкого риска употребления ПАВ выявлено не было (рис. 3.2).

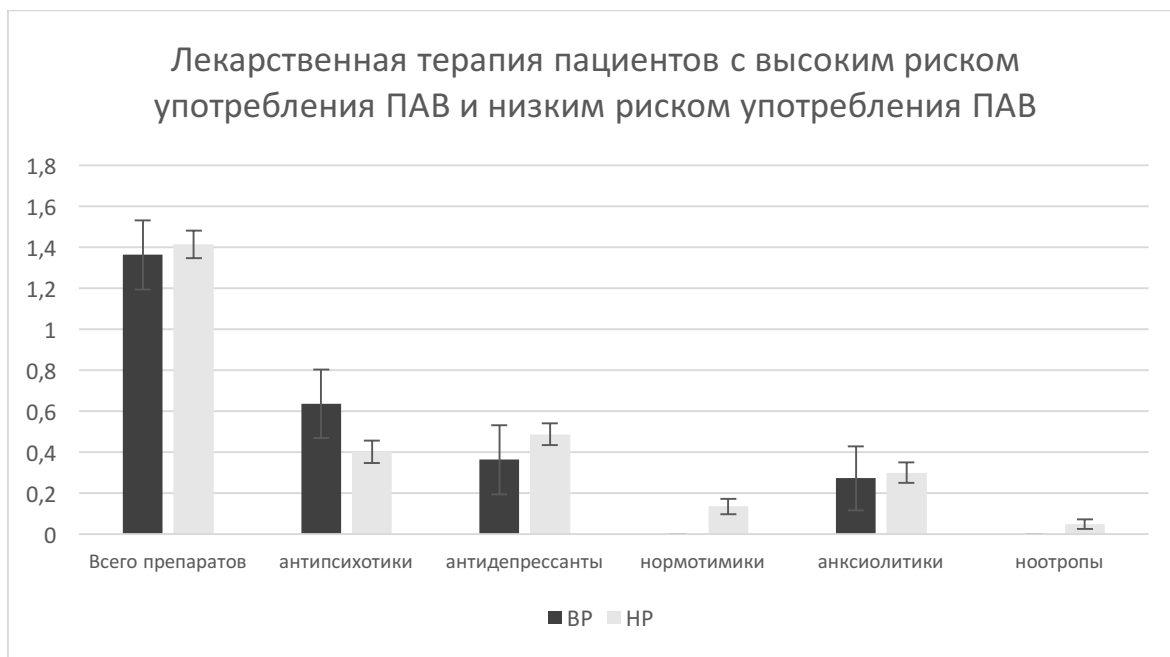


Рис. 3.2 Характеристика лекарственной терапии в группах высокого и низкого риска употребления ПАВ.

Поскольку доля пациентов, употребляющих алкоголь была выше – 16,5% пациентов - акцент при описании результатов сделан на проблемном употреблении алкоголя.

Уровень риска проблем с употреблением алкоголя не имел достоверных отличий для пациентов с разными диагнозами. У пациентов с органическими психическими расстройствами (F0) средний балл по шкале AUDIT составил $2,60 \pm 1,01$, с расстройствами шизофренического спектра (F20) – $4,29 \pm 1,16$, с аффективными расстройствами (F30) – $3,26 \pm 1,37$, с невротическими расстройствами (F40) – $4,00 \pm 1,77$, с расстройствами личности (F60) – $4,11 \pm 1,24$ балла (рис. 3.3).

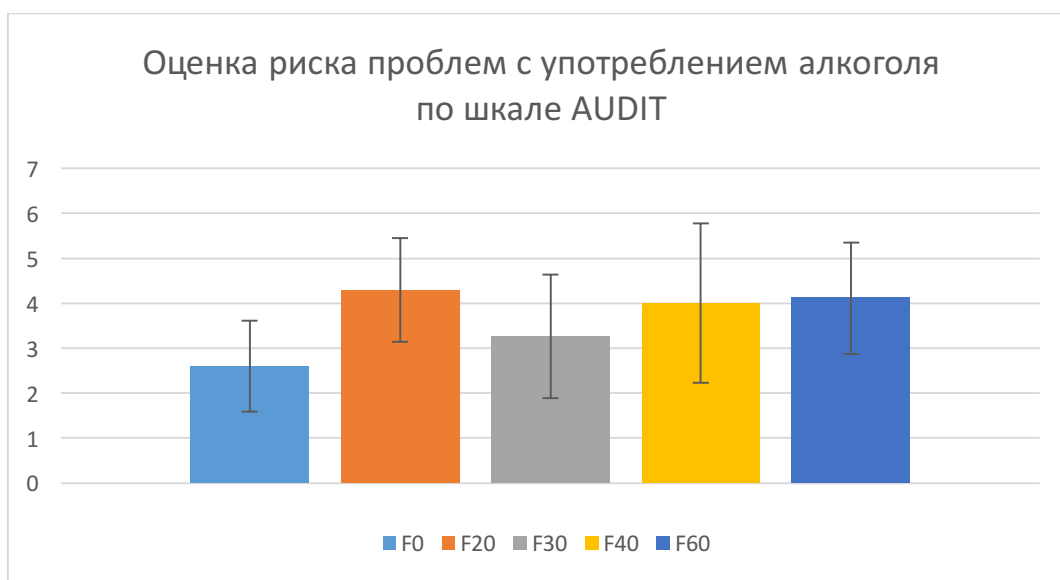


Рис. 3.3 Уровень риска употребления алкоголя по шкале AUDIT у пациентов с различными психическими расстройствами.

Прослеживается тенденция к преобладанию мужчин среди пациентов с высоким уровнем риска употребления алкоголя (Табл. 3.2).

Таблица 3.2 – Уровень риска проблем с употреблением алкоголя по шкале AUDIT для пациентов с различными диагнозами.

	Код заболевания по МКБ-10				
	F0	F20	F30	F40	F60
Риск проблем с употреблением алкоголя (балл по шкале AUDIT)	2,6±1,0	4,3±1,2	3,3±1,4	4,0±1,8	4,1±1,2
Количество пациентов с высоким риском проблем с употреблением алкоголя (мужчины/женщины)	1/0	7/1	2/0	2/1	2/0
Всего пациентов	15	34	19	20	9

Уровень риска проблем с употреблением алкоголя по шкале AUDIT отражает высокий риск будущего ущерба здоровью, который еще не привел к

зависимости или к употреблению с вредными последствиями. Нередко такие пациенты имеют проблемы в личной жизни и на работе, подвергаются критике со стороны близких и друзей в связи с употреблением алкоголя.

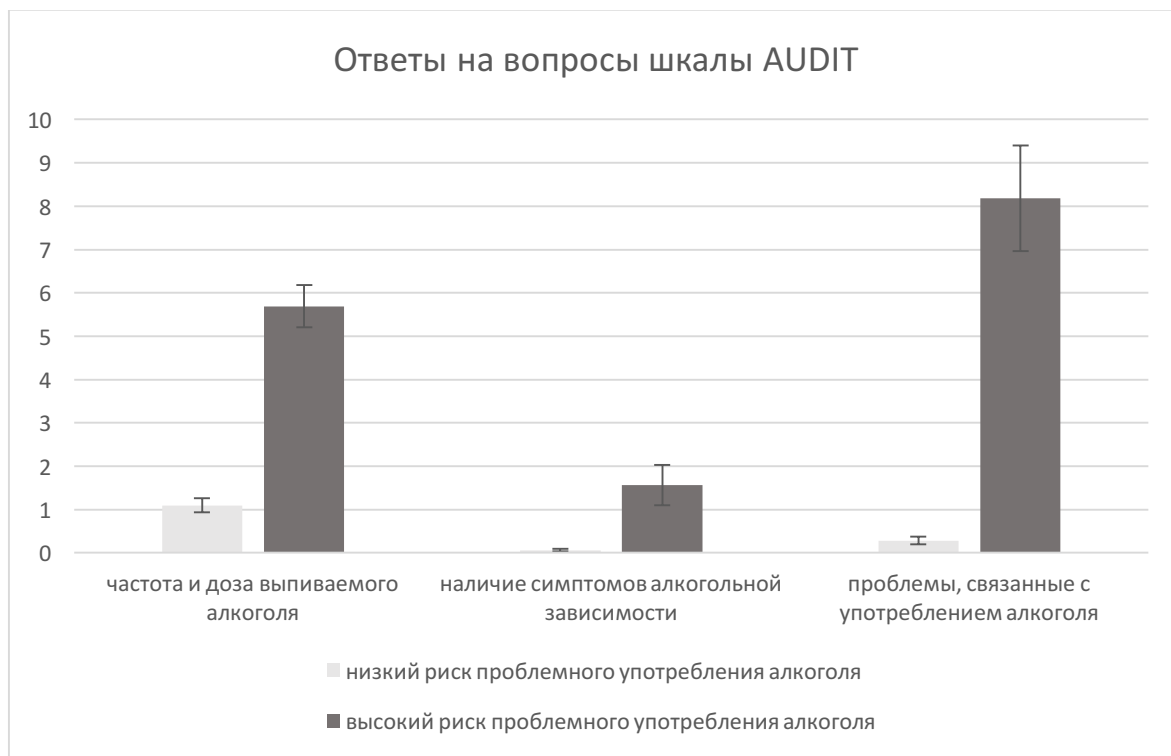


Рис. 3.4 – Характеристика потребления алкоголя пациентами с высоким и низким риском употребления алкоголя (баллы по подшкалам AUDIT).

Вопросы 1-3 шкалы характеризуют частоты и количество выпиваемого алкоголя, вопросы 4,6 – наличие симптомов зависимости, вопросы 5, 7-10 – различные проблемы, связанные с употреблением алкоголя.

Согласно ответам на вопросы шкалы, для пациентов не характерны симптомы зависимости, но высокий уровень употребления отражается на их повседневной жизни.

Пациенты с разными уровнями риска проблем с употреблением алкоголя не различались по возрасту, длительности заболевания, средней продолжительности госпитализации и количеству госпитализаций за год.

Табл. 3.3 Клиническая характеристика течения заболевания у пациентов с разным уровнем риска проблем с употреблением алкоголя.

	Возраст, годы	Длительность заболевания, годы	Средний срок госпитализации, дни	Количество госпитализаций за год
Высокий риск	26,5±1,66	4,55±1,4	22,8±8,4	0,5±0,2
Низкий риск	27,3±1,22	6,5±1,08	18,7±3,46	0,3±0,1
Значение р	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Пациенты высокого и низкого риска проблемного употребления алкоголя не различались по тяжести психического состояния (3,3±0,1 и 3,5±0,1 балла по Шкале общего клинического впечатления для пациентов с высоким и низким риском проблем с употреблением алкоголя, соответственно).

При опросе пациентов относительно безопасности алкоголя, отношения к традициям употребления алкоголя, мотивам употребления алкоголя не было выявлено достоверной разницы между группами сравнения за исключением количества людей в окружении пациента регулярно употребляющих алкоголь в больших количествах (до 5-6 стандартных доз два-три раза в неделю или более 6 стандартных доз ежемесячно). У пациентов с высоким риском проблем с употреблением алкоголя таких людей было больше, чем у пациентов с низким риском употребления алкоголя: 2,5±0,3 и 1,5±0,1 случаев, соответственно (p=0,039).

Среди причин, по которым чаще всего употребляют алкоголь 50% пациентов с высоким риском выбрали утверждение: «все люди употребляют алкоголь, и я не исключение».

При этом пациенты с высоким риском проблем с употреблением алкоголя не имели больше кровных родственников, злоупотребляющих алкоголем и

неалкогольными ПАВ, чем пациенты с низким риском: $0,5 \pm 0,2$ и $0,0 \pm 0,0$ и $0,4 \pm 0,1$ и $0,1 \pm 0,0$ случаев, соответственно.

Употребление алкоголя и неалкогольных ПАВ было начато большинством таких пациентов более, чем за один год до текущего обращения.

При анализе сведений из истории болезни было обнаружено, что у 50% пациентов с высоким риском проблем ухудшение состояния и текущее обращение было связано с увеличением употребления алкоголя, а ведущим мотивом употребления алкоголя было самолечение.

Вместе с тем, употребление алкоголя у пациентов с высоким риском не оказывало существенного влияния на лечение: несмотря на то, что у части из них отмечались единичные случаи отмены лекарств и употребление алкоголя, они продолжали удерживаться в лечении и в дальнейшем воздерживались от приема алкоголя и соблюдали режим.

Таким образом, пациенты с высоким риском проблем с употреблением алкоголя много и часто употребляют алкоголь и имеют связанные с этим проблемы, но симптомы зависимости для них не характерны.

Пациенты с высоким риском проблем с употреблением алкоголя имели достоверно более высокий риск употребления неалкогольных ПАВ, чем пациенты с низким риском: средний балл по шкале DUDIT составил $5,63 \pm 2,22$ для группы высокого риска, $0,94 \pm 0,3$ – для группы низкого риска употребления алкоголя ($p=0,056$).



Рис. 3.5 – Характеристика риска употребления наркотиков пациентами с высоким и низким риском употребления алкоголя.

Хотя и те, и другие пациенты не достигали уровня 6 баллов, который указывает на вероятные проблемы с наркотиками, 43,7% пациентов с высоким риском проблем с употреблением алкоголя имели опыт употребления неалкогольных ПАВ.

Большинство из них употребляли препараты конопли – 37,5% (от общего числа пациентов с высоким риском), 18,8% употребляли разные наркотики: стимуляторы, ЛСД.

Среди пациентов с низким риском проблем с употреблением алкоголя 19,3% имели опыт употребления неалкогольных ПАВ. В 16% случаев это было употребление конопли, в 4,9% употребление разных ПАВ: конопли, стимуляторов, ЛСД.

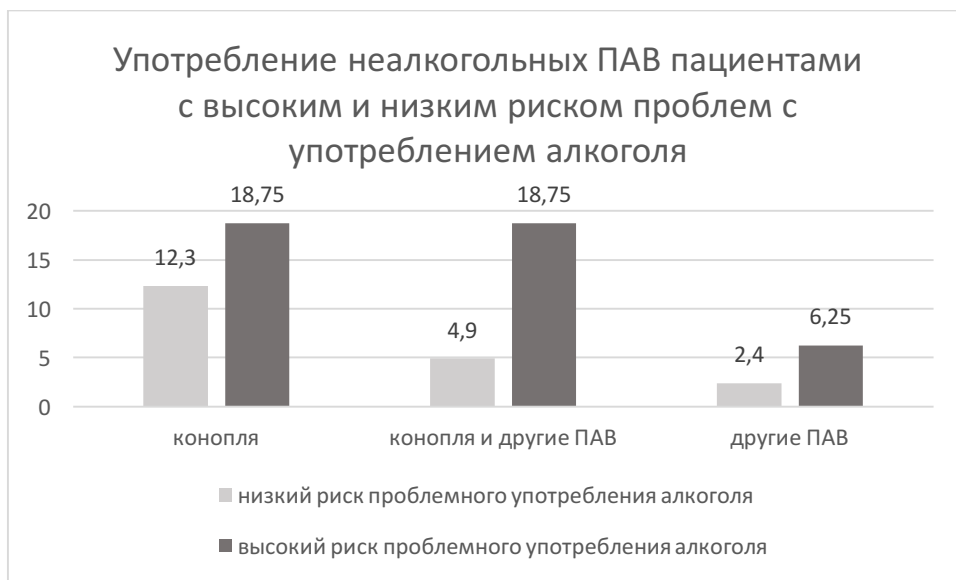


Рис. 3.6 – Структура употребления неалкогольных ПАВ пациентами высокого и низкого риска употребления алкоголя.

Риск употребления ПАВ не отличался для пациентов с разными диагнозами в данном исследовании.

У пациентов с диагнозом органического психического расстройства (F0) средний балл по шкале DUDIT составил $0,67 \pm 0,67$, с расстройствами шизофренического спектра (F20) – $2,8 \pm 1,13$, с аффективными расстройствами (F30) – $0,79 \pm 0,51$, с невротическими расстройствами (F40) – $1,6 \pm 0,89$, с расстройствами личности (F60) – $1,56 \pm 0,88$ балла (рис. 3.5).

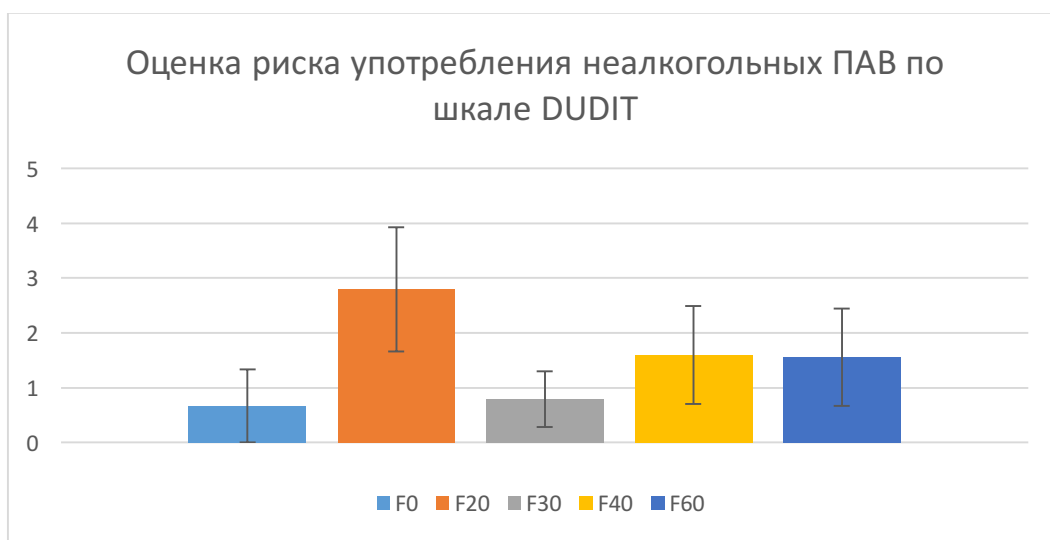


Рис. 3.7 Уровень риска употребления ПАВ по шкале DUDIT у пациентов с различными психическими расстройствами.

Пациенты из групп высокого и низкого риска проблемного употребления алкоголя имели примерно одинаковую лекарственную нагрузку (количество принимаемых препаратов).

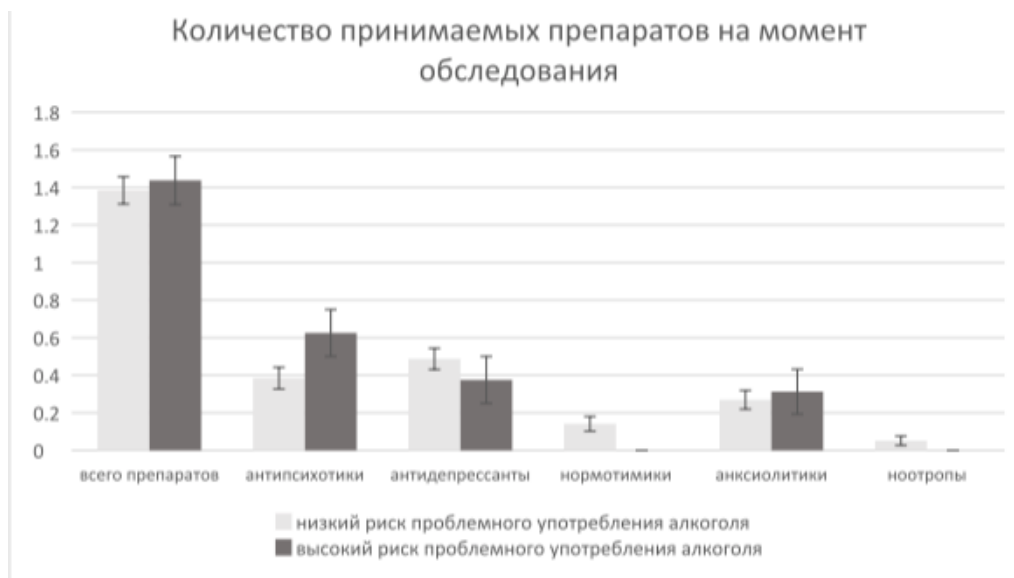


Рис. 3.8 Характеристика лекарственной терапии в группах высокого и низкого риска употребления алкоголя.

Достоверных отличий по группам препаратов между пациентами высокого и низкого риска употребления алкоголя выявлено не было.

При оценке побочных эффектов психофармакотерапии по шкале UKU, общий балл составил $17,7 \pm 1,75$ для пациентов с низким риском и $23,13 \pm 3,4$ для пациентов с высоким риском употребления алкоголя.

Психические побочные эффекты были оценены в $8,06 \pm 0,75$ баллов для пациентов с низким риском и $10,73 \pm 1,52$ баллов для пациентов с высоким риском соответственно.

Неврологические побочные эффекты для пациентов с низким риском оценивались в $1,8 \pm 0,3$ балла, с высоким риском употребления – $2,3 \pm 0,66$.

Оценка по подшкале «Вегетативные побочные эффекты» показала результат $3,58 \pm 0,47$ баллов для пациентов с низким риском и $5,07 \pm 1,24$ для пациентов с высоким риском употребления.

Баллы по подшкале «Другие побочные эффекты» составили $4,23 \pm 0,49$ баллов для пациентов с низким риском и $5 \pm 0,94$ для пациентов с высоким риском употребления.



Рис. 3.9 Характеристика побочных эффектов психофармакотерапии в группах высокого и низкого риска употребления алкоголя.

Достоверных отличий в выраженности побочных эффектов между группами высокого и низкого риска нет, критическое значение критерия Манна-Уитни больше 0,05.

При анализе выраженности побочных эффектов в группах с диагнозами из разных рубрик МКБ-10 достоверных отличий также получено не было: для пациентов с органическими психическими расстройствами средний балл по шкале UKU составил $19,9 \pm 4,19$, с расстройствами шизофренического спектра – $20,35 \pm 2,93$, с аффективными расстройствами – $16,26 \pm 3,05$, с невротическими расстройствами – $17,75 \pm 3,09$, с расстройствами личности – $16,25 \pm 5,87$ баллов.

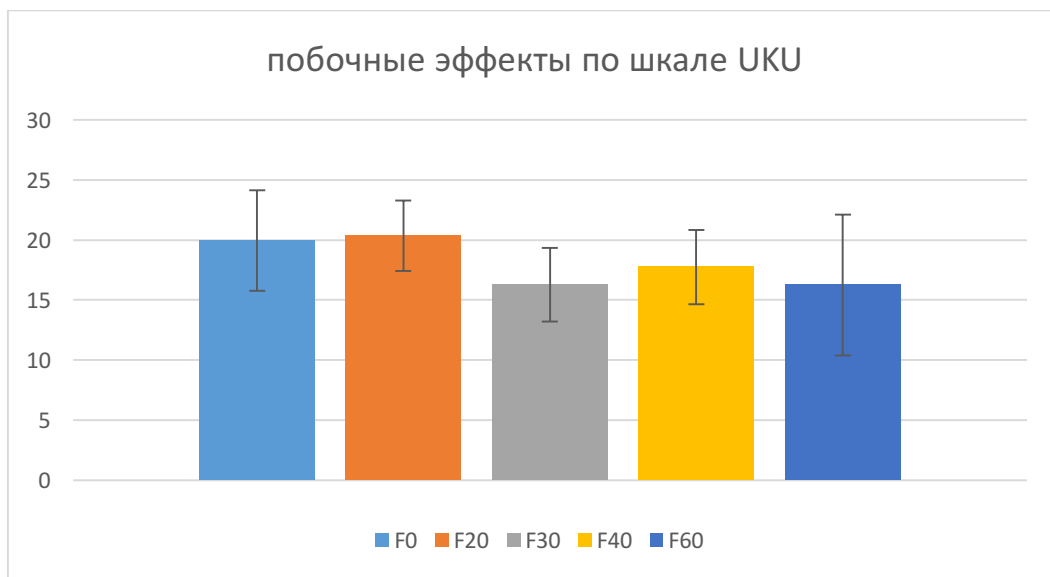


Рис. 3.10 Характеристика побочных эффектов психофармакотерапии у пациентов с различными психическими расстройствами.

Таким образом, выраженность побочных эффектов не отличалась у пациентов с различными психическими расстройствами и разным риском употребления алкоголя.

3.2 Характеристика комплайенса

Комплайенс пациентов дневного стационара в целом оказался удовлетворительным и составил $6,7 \pm 0,28$ балла по шкале DAI-10. Приверженности больше способствовало отношение пациента к проводимому лечению: балл по подшкале «Общие установки ожидания от болезни» составил $4,08 \pm 0,16$ балла из пяти возможных.

Состояние пациента после приема лекарств было фактором, способствующим ухудшению комплайенса: балл по подшкале «Субъективное самочувствие» составил $3,3 \pm 0,14$ балла из пяти возможных.

Таким образом, пациенты в целом считали лечение необходимым и адекватным тяжести их заболевания, но не все из них хорошо переносили терапию, что снижало приверженность, согласно шкале DAI-10.

Для проверки гипотезы о вкладе побочных эффектов терапии в ухудшение субъективного самочувствия как фактора комплайенса был проведен

корреляционный анализ связи суммарного балла по шкале UKU и результата по подшкале «Субъективное самочувствие» DAI-10. Коэффициент корреляции Спирмена составил -0,42: таким образом, пациенты с большей выраженностью побочных эффектов имеют худший комплаенс, но связь слабая.

Общий балл по шкале DAI-10 у пациентов с высоким риском употребления алкоголя составил $6,99 \pm 0,25$, у пациентов с низким риском – $7,6 \pm 0,7$.

По подшкале «Общие установки ожидания от болезни» у пациентов с высоким риском средний балл составил $3,84 \pm 0,13$, с низким риском – $4,07 \pm 0,36$. По подшкале «Субъективное самочувствие» пациенты с высоким риском набрали в среднем $3,2 \pm 0,15$ баллов, с низким риском – $3,5 \pm 0,38$.

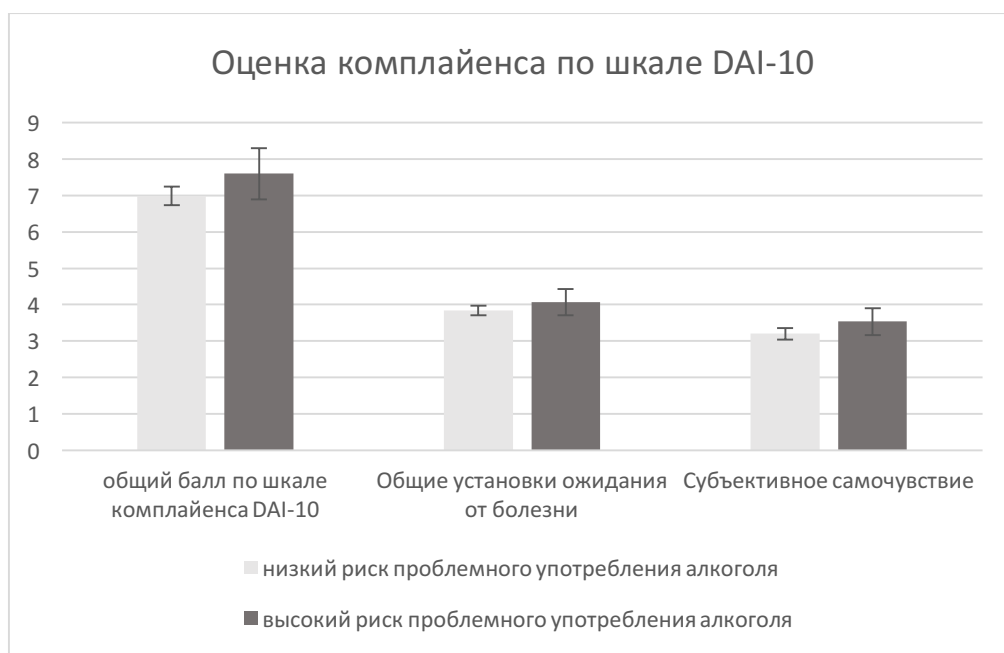


Рис. 3.11 Оценка комплайенса по шкале DAI-10 для групп пациентов высокого и низкого риска употребления алкоголя.

Пациенты с высоким риском проблем с употреблением алкоголя достоверно не отличались от пациентов с низким риском употребления алкоголя по комплаенсу ($p_{\text{общ}} > 0,05$).

При корреляционном анализе связи между суммарным баллом по шкале комплаенса DAI-10 и шкале употребления алкоголя коэффициент корреляции

Спирмена составил 0,1. Таким образом, связь между уровнем употребления и хорошим комплайенсом прямая (более пьющие пациенты имеют более хороший комплайенс), но корреляция очень слабая.

Значимых различий между больными из разных диагностических групп по комплайенсу не было: средний балл составил $7\pm0,69$ для пациентов с диагнозом органического психического расстройства, $6,64\pm0,37$ для пациентов с расстройствами шизофренического спектра, $7,94\pm0,41$ для пациентов с аффективными расстройствами, $7,26\pm0,57$ для пациентов с невротическими расстройствами и $6,75\pm1,12$ балла для пациентов с расстройствами личности, соответственно.

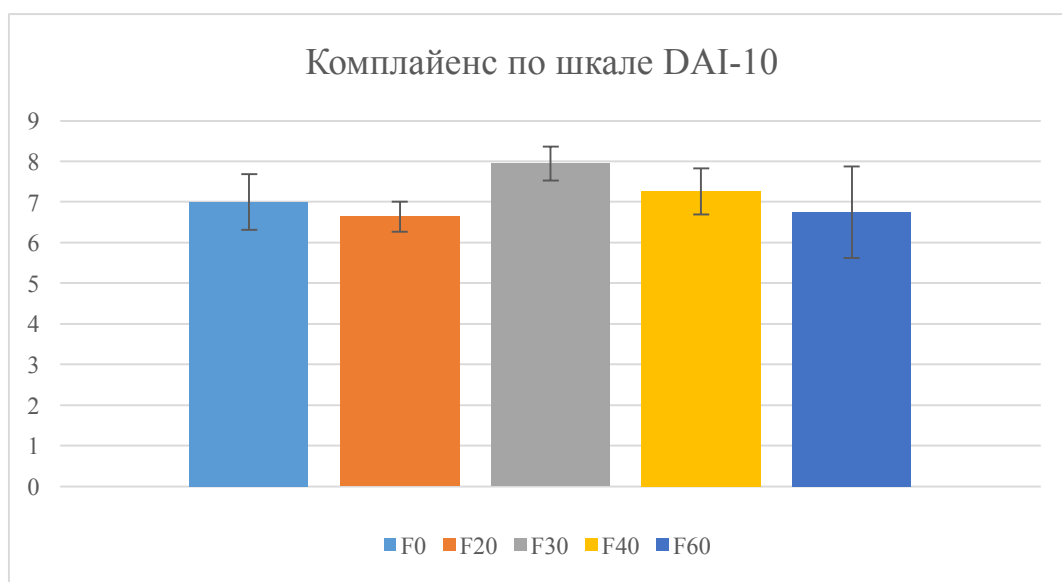


Рис. 3.12 Оценка комплайенса по шкале DAI-10 для пациентов с различными психическими расстройствами.

Таким образом, пациенты дневного стационара с различными психическими расстройствами и различным риском употребления ПАВ имеют в равной степени удовлетворительный комплайенс.

3.3 Характеристика когнитивного и социального функционирования

Сниженные когнитивные функции являются значимым фактором худшей комплаентности. Для оценки влияния нарушения когнитивных функций на отношение пациента к терапии был проведен корреляционный анализ связи

разницы между временем выполнения второй и первой части теста Струпа и баллом по подшкале «Общие установки ожидания от болезни» DAI-10. В данной выборке пациентов была выявлена очень слабая связь между уровнем когнитивного функционирования пациента и его отношением к терапии. Таким образом, нельзя связать комплаенс обследованных пациентов и уровень их когнитивного функционирования.

При оценке когнитивных функций пациентов групп высокого и низкого риска употребления алкоголя достоверных отличий выявлено не было. Время выполнения первой части теста незначительно отличалось между группами с низким и высоким риском употребления алкоголя и составила $29,8 \pm 2$ секунды и $31,5 \pm 6$ секунды соответственно.

Время выполнения второй части теста составило $69,2 \pm 4,4$ секунды для пациентов с низким риском и $100,17 \pm 23,85$ секунды для пациентов с высоким риском употребления.

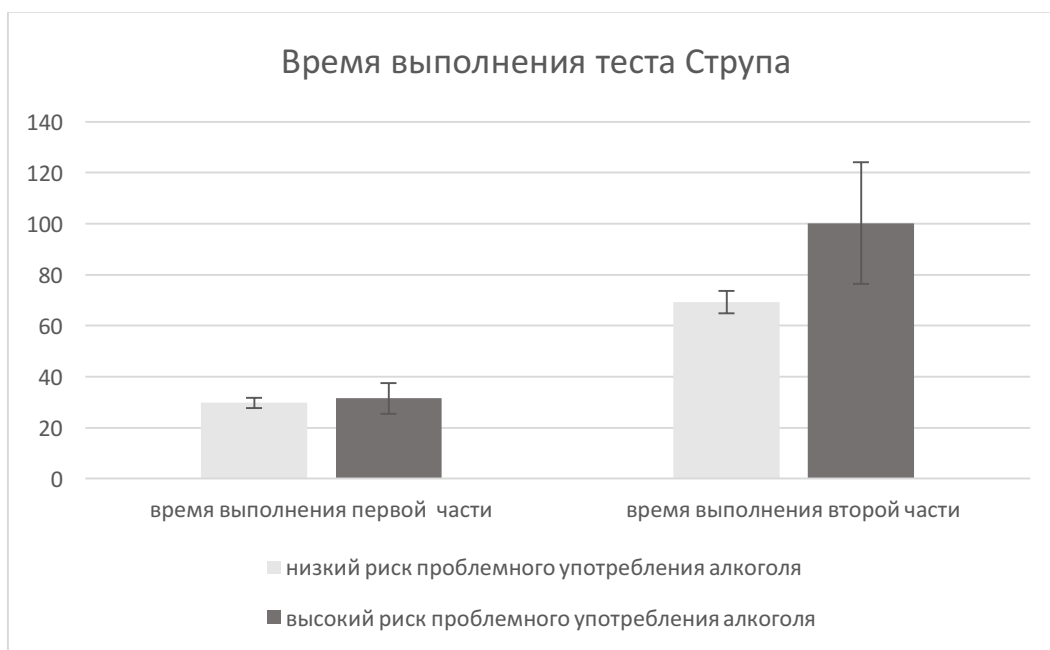


Рис. 3.13 Оценка времени выполнения первой и второй частей теста Струпа пациентами высокого и низкого риска употребления алкоголя.

При корреляционном анализе связи между разницей времени выполнения второй и первой части теста и суммарным баллом по шкале алкоголя AUDIT коэффициент корреляции Спирмена составил 0,3: выявлена прямая связь

между уровнем употребления алкоголя и когнитивными нарушениями, но корреляция слабая.

Таким образом, нельзя сделать вывод о худшем когнитивном функционировании пациентов с высоким риском употребления алкоголя в данной выборке.

Общий балл по шкале эмоционального интеллекта SSREI составил $99,65 \pm 3,14$ для пациентов с низким риском употребления и $101,5 \pm 2,52$ для пациентов с высоким риском.

Уровень восприятия эмоций по данной шкале составил $27 \pm 0,96$ для пациентов с низким риском употребления алкоголя и $29,17 \pm 1,23$ для пациентов с высоким риском.

Управление собственными эмоциями было оценено на $28 \pm 0,96$ баллов для группы низкого риска и $26,33 \pm 1,61$ балла для группы высокого риска употребления алкоголя.

Оценка по подшкале «Управление эмоциями других» составила $24,4 \pm 0,68$ баллов в группе низкого риска и $26,33 \pm 0,38$ баллов в группе высокого риска.

Использование эмоциями пациентами разных групп было оценено на $20,25 \pm 0,7$ баллов в группе контроля и $19,67 \pm 1,25$ в группе высокого риска.



Рис. 3.14 Характеристика эмоционального интеллекта пациентов высокого и низкого риска употребления алкоголя.

Показатели эмоционального интеллекта достоверно не отличались в группах сравнения, что говорит о сохранности ЭИ в группе пациентов с высоким риском употребления.

Социальное функционирование пациентов оценивалось по шкале PSP.

Для пациентов в низком риске употребления алкоголя суммарный балл составил $54,5 \pm 2,3$, для пациентов с высоким риском - $59,8 \pm 3,9$ баллов.

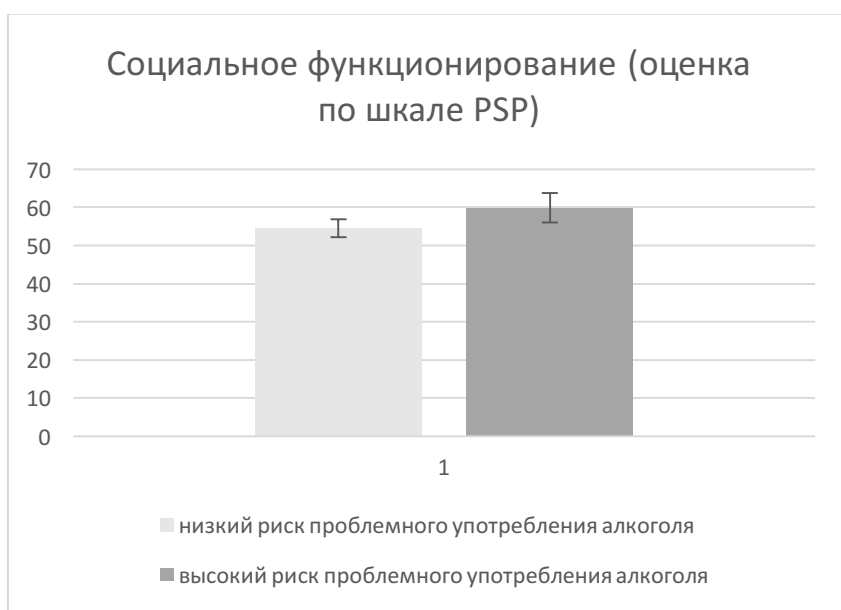


Рис. 3.15 – Характеристика социального функционирования пациентов высокого и низкого риска употребления алкоголя.

Достоверных отличий в социальном функционировании между группами выявлено не было, что говорит о хорошем уровне адаптации в обществе пациентов дневного стационара с высоким риском проблемного употребления алкоголя.

3.4 Характеристика качества жизни

Одной из целей психофармакотерапии является улучшение качества жизни пациентов, и показатели качества жизни могут быть индикатором

эффективности проводимого лечения. Таким образом, лучшая приверженность терапии влечет за собой лучший ответ на лечение и повышение качества жизни. Нами были выявлены слабые корреляции между показателями комплайенса по шкале DAI-10 и показателями удовлетворенности уровнями физического и психического функционирования по шкале SF-36.

Анализ вклада сопутствующего риска аддиктивной патологии также не выявил достоверных результатов. Для пациентов с низким риском проблемного употребления алкоголя физический компонент здоровья составляет $63,85 \pm 2,65$ балла, психический компонент – $24,17 \pm 1,17$ балла по шкале SF-36.

Для пациентов с высоким риском употребления алкоголя уровень качества жизни составил $79,8 \pm 3,13$ и $20,21 \pm 2,22$ балла для физического и психического компонентов, соответственно.

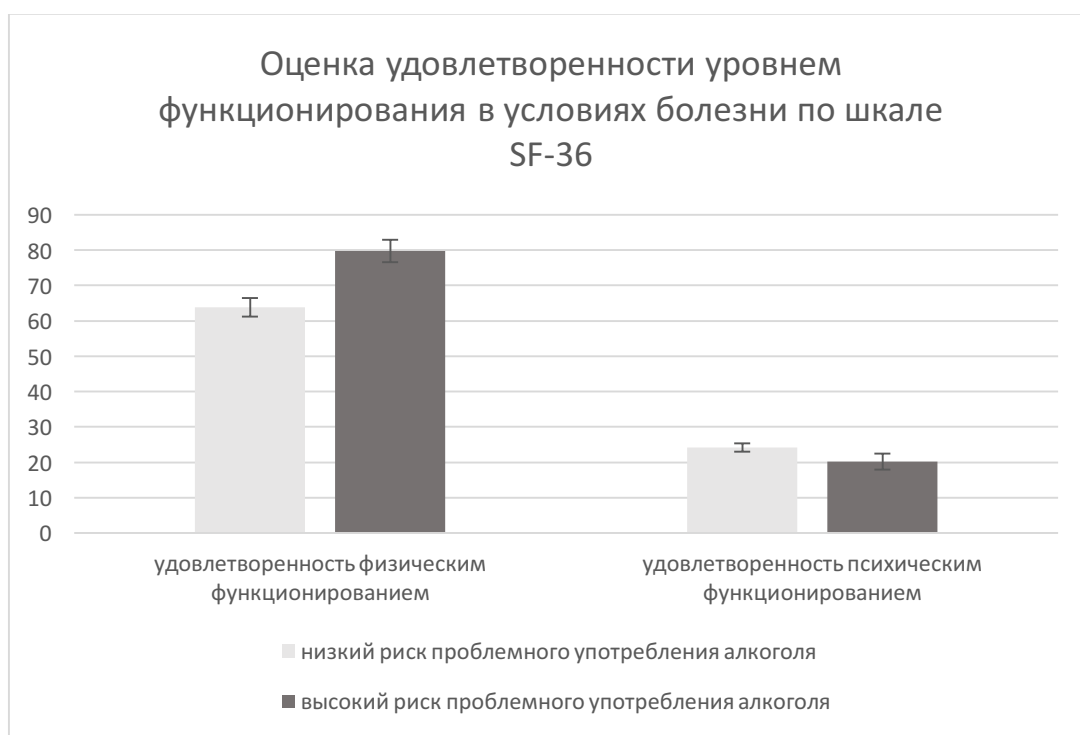


Рис. 3.16 Характеристика качества жизни пациентов с высоким и низким риском употребления алкоголя.

Сравнение показателей по шкале SF-36 у пациентов с высоким и низким риском проблемного употребления алкоголя не продемонстрировало статистически значимых различий. Таким образом, качество жизни пациентов дневного стационара с высоким риском проблемного употребления алкоголя не хуже, чем у пациентов с низким риском.

Обсуждение результатов

Проблема сопутствующего психическим расстройствам употребления ПАВ чрезвычайно актуальна в условиях появления новых синтетических наркотиков с несравнимо большим «психотогенным» эффектом [Менделевич В.Д., 2015]. Также неясным остается соотношение дебютов сочетанных патологий и вклад каждой патологии в клиническую картину [Liechti et al., 2015].

В нашей работе были обследованы 97 пациентов с различными психическими расстройствами: оценивался комплайенс пациентов в зависимости от диагноза, уровня употребления ПАВ, выраженности побочных эффектов, основных социальных функций и качества жизни.

Принципиально выделены две группы пациентов: с сопутствующим высоким и низким риском употребления алкоголя, согласно скрининговой шкале AUDIT (по сравнению с нормальной выборкой).

В литературе отражены противоречивые данные о влиянии коморбидной аддиктивной патологии на комплаентность. В работе Leeson с соавт. (2012) комплайенс пациентов с шизофренией и коморбидным расстройством употребления каннабиса был достоверно хуже.

Напротив, в исследовании van Dijk с соавт. (2012) комплайенс и качество жизни пациентов с шизофренией и коморбидным SUD не отличались от группы контроля, что согласуется с результатами, полученными в нашей работе.

В исследованиях влияния на комплайенс коморбидного SUD у пациентов с разными заболеваниями данные также противоречивы: так, van Rossum с

соавт. (2008) свидетельствуют о худшей приверженности терапии у пациентов с БАР и коморбидным SUD, а в работе Kerridge с соавт. (2017) было выявлено, что пациенты с депрессией и сопутствующей зависимостью от каннабиса более привержены к лечению основного заболевания. Таким образом, влияние SUD на комплаенс пациентов с различными психическими расстройствами, по-видимому, отличается; несоответствие полученных нами результатов данным литературы, вероятно, обусловлено небольшим количеством пациентов в каждой диагностической категории.

Коморбидный SUD отрицательно влияет на функционирование и качество жизни пациентов с психическими расстройствами, по данным Brière с соавт. (2014); в нашей выборке качество жизни и функционирование пациентов с сопутствующим высоким риском употребления ПАВ достоверно не отличались от аналогичных показателей пациентов с низким риском.

Выявленный низкий риск проблем с употреблением алкоголя и минимальные отличия в оцениваемых показателях между группами пациентов дневного стационара по сравнению с данными других исследований, вероятно, связаны с особенностью выборки. Пациенты с высоким уровнем риска проблем с употреблением алкоголя реже или вовсе не обращаются за данным видом помощи.

Выводы

1. Пациенты дневного стационара в целом имеют низкий риск возникновения проблем с употреблением алкоголя и иных ПАВ. Однако 16,5% пациентов с психическими расстройствами имеют высокий риск употребления алкоголя, который проявляется преимущественно в социальной дезадаптации, но не достигает степени зависимости, а 11,3% пациентов имеют высокий риск употребления иных ПАВ: конопли, стимуляторов, ЛСД. Риск проблемного употребления ПАВ у пациентов дневного стационара не различался у пациентов с разными психическими расстройствами.

2. Формирование высокого риска проблем с употреблением алкоголя у пациентов с психическими расстройствами происходит по механизму импринтинга, связано с аддиктивным поведением близких, но не сотягощенной алкоголизмом наследственностью.
3. Снижение комплайенса пациентов дневного стационара связано с ухудшением субъективного самочувствия, но не с негативным отношением к терапии.
4. Комплаиенс не отличался у пациентов с различными психическими расстройствами и риском употребления ПАВ.
5. Пациенты с высоким риском проблем с употреблением алкоголя не отличались от пациентов с низким риском по уровню когнитивного и социального функционирования, эмоциональному интеллекту и качеству жизни.

Список литературы

1. О. В. Казимилова, М. А. Газалиева Перспективы изучения коморбидных состояний в клинической медицине // Медицина и экология – 2017 - №3 (84) – 1-13.
2. Liechti M.E. Novel psychoactive substances (designer drugs): overview and pharmacology of modulators of monoamine signaling // Medical intelligence – 2015 – 145 - 14043.
3. Менделевич В.Д. Психиатрия в эпоху аддиктологии: новые диагностические и терапевтические реалии. Неврологический вестник — 2015 — Т. XLVII, вып. 2 — С. 5—15.
4. Maremmani AG. Substance abuse and psychosis. The strange case of opioids / Maremmani AG, Rovai L, Rugani F, Bacciardi S, Dell'Osso L, Maremmani I. // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2014 - 18(3) - 287-302.
5. Crome IB Pharmacotherapy in dual diagnosis / Ilana B. Crome, Tracey Myton // Advances in Psychiatric Treatment – 2004 – 10(6) - 413-424.
6. Hasin DS. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions / Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF. // Arch Gen Psychiatry – 2007 - 64(7) - 830-842.
7. Nesvåg R. Substance use disorders in schizophrenia, bipolar disorder, and depressive illness: a registry-based study / Nesvåg R, Knudsen GP, Bakken IJ, et al. // Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. – 2015 - 50(8) - 1267-1276.
8. Schmidt LM The impact of substance use disorders on the course of schizophrenia—a 15-year follow-up study: dual diagnosis over 15 years / Schmidt LM, Hesse M, Lykke J. // Schizophr Res. - 2011 – 130 - 228–33.
9. Jeanblanc J. Comorbidity Between Psychiatric Diseases and Alcohol Use Disorders: Impact of Adolescent Alcohol Consumption / Jeanblanc J. // Curr Addict Rep – 2015 – 2 - 293–301.

10. Merikangas KR Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication / Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. // Arch Gen Psychiatry 2007 - 64(5) - 543-552.
11. Picci RL Does substance use disorder affect clinical expression in first-hospitalization patients with schizophrenia? Analysis of a prospective cohort / RL Picci, E Versino, F Oliva, RM Giaretto, L Ostacoli, F Trivelli, S Venturello, PM Furlan // Psychiatry Research – 2013 - 210(3) - 780-786.
12. Schimmelmann BG. Prevalence and impact of cannabis use disorders in adolescents with early onset first episode psychosis / Schimmelmann BG, Conus P, Cotton S, Kupferschmid S, McGorry PD, Lambert M. // Eur Psychiatry. – 2012 - 27(6) - 463-469.
13. Leeson VC The Effect of Cannabis Use and Cognitive Reserve on Age at Onset and Psychosis Outcomes in First-Episode Schizophrenia / Verity C. Leeson, Isobel Harrison, Maria A. Ron, Thomas R. E. Barnes, Eileen M. Joyce // Schizophrenia Bulletin – 2012 - 38(4) - 873–880.
14. Kerner B. Comorbid substance use disorders in schizophrenia: a latent class approach. / Kerner B // Psychiatry Res. – 2015 - 225(3) - 395-401.
15. КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ: Методические рекомендации No 56 / Г.Р. Касян, А.В. Говоров, К.Б. Колонтарев, Д.Ю. Пушкарь – М.: АБВ-пресс, 2017 – 27с.
16. Егоров А.Ю. Как лечить наркологического больного с двойным диагнозом? / Егоров А.Ю., Шагиахметов Ф.Ш. // ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ – 2016 – 2 – 61-77.
17. Temmingh HS Methamphetamine Use and Antipsychotic-related Extrapyrarnidal Side-effects in Patients with Psychotic Disorders / Temmingh HS, van den Brink W, Howells F, Sibeko G, Stein DJ. // J Dual Diagn. – 2020 - 16(2) - 208-217.

18. СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ В 2018 ГОДУ: Статистический сборник / Ред. колл.: Александрова Г.А., Голубев Н.А. и др. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, 2019 – 73 с.
19. Grant BF Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on alcohol and related conditions. / Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, Huang B // J Clin Psychiatry – 2005 – 66 - 1205–1215.
20. Hasin DS Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on alcoholism and related conditions / Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF // Arch Gen Psychiatry – 2005 – 62 - 1097–1106.
21. Moore E. The impact of alcohol and illicit drugs on people with psychosis: the second Australian National Survey of Psychosis / Moore, E., Mancuso, S.G., Slade, T., Galletly, C., Castle, D.J. // Aust. N. Z. J. Psychiatry – 2012 – 46 - 864–878.
22. de Leon J. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors / de Leon, J., Diaz, F.J. // Schizophr. Res. – 2005 – 76 - 135–157.
23. Volkow ND Profound decreases in dopamine release in striatum in detoxified alcoholics: possible orbitofrontal involvement / Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Jayne M, Ma Y, Pradhan K, Wong C // J Neurosci. – 2007 - 27(46) - 12700-6.
24. Greenwood KE Negative symptoms and specific cognitive impairments as combined targets for improved functional outcome within cognitive

- remediation therapy. / Greenwood KE, Landau S, Wykes T // Schizophr Bull. – 2005 – 4 - 910-21.
25. Chambers RA A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia / Chambers RA, Krystal JH, Self DW // Biol Psychiatry – 2001 – 50(2) - 71-83.
26. Kew JN Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology / Kew JN, Kemp JA // Psychopharmacology (Berl) – 2005 – 179(1) - 4-29.
27. Murray RM Traditional marijuana, high-potency cannabis and synthetic cannabinoids: increasing risk for psychosis / Robin M. Murray, Harriet Quigley, Diego Quattrone, Amir Englund, Marta Di Forti // World Psychiatry – 2016 Oct – 15 - 195–204.
28. Katona I. Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. / Katona I, Freund TF // Annu Rev Neurosci – 2012 – 35 - 529-58.
29. Hanus LO. Pharmacological and therapeutic secrets of plant and brain (endo)cannabinoids / Hanus LO // Med Res Rev – 2009 – 29 – 213-71.
30. Ujike H. New perspectives in the studies on endocannabinoid and cannabis: cannabinoid receptors and schizophrenia / Ujike H, Morita Y. // J Pharmacol Sci – 2004 – 96 - 376–81.
31. Fritzsche M. Are cannabinoid receptor knockout mice animal models for schizophrenia? / Fritzsche M. // Med Hypotheses – 2001 – 56 – 638– 43.
32. Volkow ND Substance use disorders in schizophrenia--clinical implications of comorbidity / Volkow ND // Schizophr Bull – 2009 – 35 - 469–72.
33. Hall W Cannabis use and the risk of developing a psychotic disorder / Hall W, Degenhardt L // World Psychiatry – 2008 – 7 – 68–71.
34. Veen ND Cannabis use and age at onset of schizophrenia / Veen ND, Selten J-P, van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS // Am J Psychiatry – 2004 – 161 - 501–506.
35. Degenhardt L Cannabis and psychosis / Degenhardt L, Hall W. // Curr Psychiatry Rep. – 2002- 4(3) - 191–196.

- 36.DeLisi LE The effect of cannabis on the brain: can it cause brain anomalies that lead to increased risk for schizophrenia? / DeLisi LE // *Curr Opin Psychiatry* – 2008 – 21 - 140–150.
- 37.Arendt M Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases / Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jorgensen P // *Br J Psychiatry* – 2005 – 187 - 510– 5.
- 38.Moore TH. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review / Theresa H M Moore, Stanley Zammit, Anne Lingford-Hughes, Thomas R E Barnes, Peter B Jones, Margaret Burke, Glyn Lewis // *Lancet* – 2007 - 370(9584) - 319–328.
- 39.Foti DJ Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization / Foti DJ, Kotov R, Guey LT, Bromet EJ // *Am J Psychiatry* – 2010 - 167(8) - 987–993.
- 40.Sara GE The Impact of Cannabis and Stimulant Disorders on Diagnostic Stability in Psychosis / Grant E. Sara, MM; Philip M. Burgess, PhD; Gin S. Malhi, MD; Harvey A. Whiteford, MD; and Wayne C. Hall, PhD // *J Clin Psychiatry* – 2014 - 75(4) - 349-356.
- 41.Alvarez-Jimenez M. Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies / M Alvarez-Jimenez, A Priede, SE Hetrick, S Bendall, E Killackey, AG Parker, PD McGorry, JF Gleeson // *Schizophr Res.* – 2012 - 139 - 116–128.
- 42.Batalla A Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: a systematic review of adolescent and adult findings / Albert Batalla, Sagnik Bhattacharyya, Murat Yücel, Paolo Fusar-Poli, Jose Alexandre Crippa, Santiago Nogué, Marta Torrens, Jesús Pujol, Magí Farré, Rocio Martin-Santos // *PLoS One* – 2013- 8(2) - e55821.
- 43.van Dijk D Effect of cannabis use on the course of schizophrenia in male patients: A prospective cohort study / Daniel van Dijk, Maarten W.J. Koeter,

- Ron Hijman, René S. Kahn, Wim van den Brink // Schizophrenia Research – 2012 – 137 - 50-57.
44. Wu HE Hospital length of stay in individuals with schizophrenia with and without cocaine-positive urine drug screens at hospital admission // Wu HE., Mohite S, Ngana I, Burns W, Shah N, Schneider L, Schmitz JM, Lane SD, Okusaga OO/ J Nerv Ment Dis - 2015 - 203(1) - 33-36.
 45. Leamon MH Hospitalization of patients with cocaine and amphetamine use disorders from a psychiatric emergency service / Leamon MH, Gibson DR, Canning RD, Benjamin L. // Psychiatr Serv. – 2002 – 53 - 1461–1466.
 46. Potvin S CANTAB explicit memory is less impaired in addicted schizophrenia patients // Stéphane Potvin, Catherine Briand, Antoinette Prouteau, Roch-Hugo Bouchard, Olivier Lipp, Pierre Lalonde, Luc Nicole, Alain Lesage, Emmanuel Stip // Brain Cogn. – 2005 – 59 - 38–42.
 47. Slaughter ME Using Claims Data to Examine Hospital Readmission Risk in Patients With Schizophrenia and Comorbid Marijuana Use Disorders / Slaughter ME , Farris C, Singer MI, Smyth KA, Singer ME // J Stud Alcohol Drugs – 2017 - 79(2) – 278-286.
 48. Opsal A Involuntary hospitalization of first-episode psychosis with substance abuse during a 2-year follow-up / Opsal A, Clausen T, Kristensen O, Elvik I, Joa I, Larsen TK // Acta Psychiatr Scand – 2011 – 124 - 198–204.
 49. Najt P. Co-occurring mental and substance abuse disorders: a review on the potential predictors and clinical outcomes / Najt, P., Fusar-Poli, P., Brambilla, P. // Psychiatry Res. – 2011 – 186 - 159–164.
 50. Kavanagh DJ Substance misuse in patients with schizophrenia: epidemiology and management / Kavanagh DJ, McGrath J, Saunders JB, Dore G, Clark D // Drugs – 2002 – 62 - 743–755.
 51. Hjorthøj C. Association between alcohol and substance use disorders and all-cause and cause-specific mortality in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression: a nationwide, prospective, register-based study. /

- Hjorthøj, C., Østergaard, M.L.D., Benros, M.E., Toftdahl, N.G., Erlangsen, A., Andersen, J.T., Nordentoft, M. // *Lancet Psychiatry* – 2015 – 2 - 801–808.
52. Wobrock T. Pharmacotherapy of schizophrenia with comorbid substance use disorder—reviewing the evidence and clinical recommendations / Wobrock, T., Soyka, M. // *Progress. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* – 2008 – 32 - 1375–1385.
53. Lalanne L. Medications between psychiatric and addictive disorders. / Lalanne, L., Lutz, P.-E., Trojak, B., Lang, J.-P., Kieffer, B.L., Bacon, E. // *Progress. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* – 2016 – 65 - 215–223.
54. San, L. Antipsychotic drug treatment of schizophrenic patients with substance abuse disorders / San, L., Arranz, B., Martinez-Raga, J. // *Eur. Addict. Res.* – 2007 – 13 - 230–243.
55. Green A.I. Substance abuse and schizophrenia: pharmacotherapeutic intervention / Green, A.I., Noordsy, D.L., Brunette, M.F., O’Keefe, C. // *J. Subst. Abus. Treat.* – 2008 – 34 - 61–71.
56. Green A.I. Long-acting injectable vs oral risperidone for schizophrenia and co-occurring alcohol use disorder: a randomized trial / Green, A.I., Brunette, M.F., Dawson, R., Buckley, P., Wallace, A.E., Hafez, H., Herz, M., Narasimhan, M., Noordsy, D.L., O’Keefe, C., Sommi, R.W., Steinbook, R.M., Weeks, M. // *J. Clin. Psychiatry* – 2015 – 76 - 1359–1365.
57. Meszaros Z.S. Predictors of smoking severity in patients with schizophrenia and alcohol use disorders / Meszaros, Z.S., Dimmock, J.A., Ploutz-Snyder, R.J., Abdul-Malak, Y., Leontieva, L., Canfield, K., Batki, S.L. // *The American journal on addictions* – 2011 – 20 - 462–467.
58. Kishi T. Antipsychotics for primary alcohol dependence: a systematic review and meta- analysis of placebo-controlled trials / Kishi, T., Sevy, S., Chekuri, R., Correll, C.U. // *J. Clin. Psychiatry* – 2013 – 74 – 642 – 654.
59. Agid O. Where to position clozapine: re-examining the evidence. / Agid, O., Foussias, G., Singh, S., Remington, G. // *Can. J. Psychiatry. Rev. Can. De. Psychiatr.* – 2010 – 55 - 677–684.

60. Awad AG. Is it time to consider comorbid substance abuse as a new indication for antipsychotic drug development? / Awad AG // J Psychopharmacol. – 2012 - 26(7) - 953–957.
61. Seeman P. Clozapine, a fast-off-D2 antipsychotic. / Seeman P. // ACS Chem. Neuroscience – 2014 – 5 – 24–29.
62. Schwieler L. Clozapine interacts with the glycine site of the NMDA receptor: electrophysiological studies of dopamine neurons in the rat ventral tegmental area / Schwieler, L., Linderholm, K.R., Nilsson-Todd, L.K., Erhardt, S., Engberg, G. // Life Sci. – 2008 – 83 - 170–175.
63. Kelly T.M. Treatment of substance abusing patients with comorbid psychiatric disorders. / Kelly, T.M., Daley, D.C., Douaihy, A.B. // Addict. Behav. – 2012 – 37 - 11–24.
64. Arranz B. Clozapine use in patients with schizophrenia and a comorbid substance use disorder: A systematic review. / Arranz B, Garriga M, García-Rizo C, San L. // Eur Neuropsychopharmacol. – 2018 - 28(2) - 227–242.
65. Lagerberg TV Excessive substance use in bipolar disorder is associated with impaired functioning rather than clinical characteristics, a descriptive study / Trine V Lagerberg, Ole A Andreassen, Petter A Ringen, Akiah O Berg, Sara Larsson, Ingrid Agartz, Kjetil Sundet, Ingrid Melle // BMC Psychiatry. – 2010 – 10 - 10-19.
66. Di Florio A. Alcohol misuse in bipolar disorder. A systematic review and meta-analysis of comorbidity rates. / Di Florio A, Craddock N, van den Bree M. // Eur Psychiatry – 2014 - 29(3) - 117–124.
67. Farren CK Bipolar disorder and alcohol use disorder: a review / Farren CK, Hill KP, Weiss RD // Curr Psychiatry Rep. – 2012 - 14(6) - 659–666.
68. Johnson C Convergent genome wide association results for bipolar disorder and substance dependence / Johnson C, Drgon T, McMahon FJ, Uhl GR // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. – 2009 - 150B - 182-190.
69. Carmiol N Shared genetic factors influence risk for bipolar disorder and alcohol use disorders / Carmiol N, Peralta JM, Almasy L, Contreras J,

- Pacheco A, Escamilla MA, Knowles EE, Raventós H, Glahn DC // Eur Psychiatry – 2014 - 29(5) - 282-7.
70. Van Zaane J. The effect of moderate and excessive alcohol use on the course and outcome of patients with bipolar disorders: a prospective cohort study. / Van Zaane J, van den Brink W, Draisma S, Smit JH, Nolen WA // J Clin Psychiatry – 2010 – 71 - 885–893.
 71. Manwani SG Adherence to pharmacotherapy in bipolar disorder patients with and without co-occurring substance use disorders / Manwani SG, Szilagyi KA, Zablotsky B, Hennen J, Griffin ML, Weis DW. // J Clin Psychiatry – 2007 – 68 - 1172–1176.
 72. Baethge C. Sequencing of substance use and affective morbidity in 166 first-episode bipolar I disorder patients / Baethge C, Hennen J, Khalsa H-MK, Salvatore P, Tohen M, Baldessarini RJ // Bipolar Disord – 2008 – 10 - 738–741.
 73. Jaffee WB. Depression precipitated by alcohol use in patients with co-occurring bipolar and substance use disorders / William B Jaffee, Margaret L Griffin, Robert Gallop, Christina S Meade, Fiona Graff, Rachel E Bender, Roger D Weiss // J Clin Psychiatry – 2009 – 70 - 171–176.
 74. Prisciandaro JJ. Impact of depressive symptoms on future alcohol use in patients with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence: a prospective analysis in a 8-week randomized controlled trial of acamprosaat. / Prisciandaro JJ, DeSantis SM, Chiuzaan C, Brown DG, Brady KT, Tolliver BK // Alcohol Clin Exp Res – 2012 – 3 - 490–496.
 75. van Zaane J. Effect of alcohol use on the course of bipolar disorder: one-year follow-up study using the daily prospective Life Chart method. / van Zaane J, van de Ven PM, Draisma S, Smit JH, Nolen WA, van den Brink W. // Bipolar Disord. – 2014 - 16(4) - 400–409.
 76. Goldstein BI. The association between moderate alcohol use and illness severity in bipolar disorder: a preliminary report. / Goldstein BI, Velyvis VP, Parikh SV // J Clin Psychiatry – 2006 - 67(1) - 102–106.

77. Nery FG Temperament and character traits in patients with bipolar disorder and associations with comorbid alcoholism or anxiety disorders. / Nery FG, Hatch JP, Glahn DC, Nicoletti MA, Monkul ES, Najt P, Fonseca M, Bowden CL, Cloninger CR, Soares JC // J Psychiatr Res - 2008 – 42 - 569-577.
78. Fergusson DM The developmental antecedents of illicit drug use: evidence from a 25-year longitudinal study / Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ // Drug Alcohol Depend – 2008 – 96 - 165-177.
79. Alloy LB High Behavioral Approach System (BAS) sensitivity, reward responsiveness, and goal-striving predict first onset of bipolar spectrum disorders: a prospective behavioral high-risk design / Lauren B Alloy, Rachel E Bender, Wayne G Whitehouse, Clara A Wagner, Richard T Liu, David A Grant, Shari Jager-Hyman, Ashleigh Molz, James Y Choi, Eddie Harmon-Jones, Lyn Y Abramson // J Abnorm Psychol. – 2012 - 121(2) - 339–351.
80. Franken IH Gray's model of personality and addiction / Franken IH, Muris P, Georgieva I // Addict Behav – 2006 – 31 - 399-403.
81. van Rossum I. Stability and treatment outcome of distinct classes of mania / Inge van Rossum, Josep Maria Haro, Diederik Tenback, Maarten Boomsma, Iris Goetz, Eduard Vieta, Jim van Os, EMBLEM Advisory Board // Eur Psychiatry – 2008 - 23(5) - 360–367.
82. Cardoso TA Clinical Outcomes in Children and Adolescents With Bipolar Disorder and Substance Use Disorder Comorbidity / Cardoso TA, Jansen K, Zeni CP, Quevedo J, Zunta-Soares G, Soares JC // J Clin Psychiatry – 2017 - 78(3) - e230–e233.
83. Mazza M. Clinical features, response to treatment and functional outcome of bipolar disorder patients with and without co-occurring substance use disorder: 1-year follow-up / Marianna Mazza, Laura Mandelli, Marco Di Nicola, Desiree Harnic, Valeria Catalano, Daniela Tedeschi, Giovanni Martinotti, Roberto Colombo, Pietro Bria, Alessandro Serretti, Luigi Janiri // J Affect Disord. – 2009 – 115 - 27–35.

84. Manwani SG Adherence to pharmacotherapy in bipolar disorder patients with and without co-occurring substance use disorders / Manwani SG, Szilagyi KA, Zablotsky B, Hennen J, Griffin ML, Weiss RD // J Clin Psychiatry – 2007 – 68 - 1172-1176.
85. Sajatovic M Predictors of nonadherence among individuals with bipolar disorder receiving treatment in a community mental health clinic / Martha Sajatovic, Rosalinda V Ignacio, Jane A West, Kristin A Cassidy, Roknedin Safavi, Amy M Kilbourne, Frederic C Blow // Compr Psychiatry – 2009 – 50 - 100-107.
86. Baldessarini RJ Factors associated with treatment nonadherence among US bipolar disorder patients / Baldessarini RJ, Perry R, Pike J // Hum Psychopharmacol. – 2008 - 23(2) - 95-105.
87. Sinclair JM Co-morbid substance misuse in psychiatric patients: prevalence and association with length of inpatient stay / Sinclair JM, Latifi AH, Latifi AW // J Psychopharmacol – 2008 – 22 - 92-99.
88. Haro JM Evidence for three distinct classes of 'typical', 'psychotic' and 'dual' mania: results from the EMBLEM study. / JM Haro, J van Os, E Vieta, C Reed, M Lorenzo, I Goetz, EMBLEM Advisory Board // Acta Psychiatr Scand. – 2006 - 113(2) - 112–120.
89. Ostacher MJ Impact of substance use disorders on recovery from episodes of depression in bipolar disorder patients: prospective data from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) / Michael J Ostacher, Roy H Perlis, Andrew A Nierenberg, Joseph Calabrese, Jonathan P Stange, Ihsan Salloum, Roger D Weiss, Gary S Sachs // Am J Psychiatry – 2010 - 167(3) - 289–297.
90. Simhandl C Prevalence and impact of comorbid alcohol use disorder in bipolar disorder: A prospective follow-up study. / Simhandl C, Radua J, König B, Amann BL // Aust N Z J Psychiatry – 2016 - 50(4) - 345-51.
91. Duijkers JC Unraveling Executive Functioning in Dual Diagnosis / Duijkers JC, Vissers CT, Egger JI // Front Psychol. – 2016 – 7 - 979.

92. Vitali M Dual diagnosis: an intriguing and actual nosographic issue too long neglected / Vitali M, Sorbo F, Mistretta M, Scalese B, Porrari R, Galli D, Coriale G, Rotondo C, Solombrino S, Attilia ML // Riv Psichiatr. – 2018 - 53(3) - 154–159.
93. Kenneson A. Substance use disorders increase the odds of subsequent mood disorders. / Kenneson A, Funderburk JS, Maisto SA // Drug Alcohol Depend. – 2013 - 133(2) - 338–343.
94. Feingold D. Cannabis use and the course and outcome of major depressive disorder: A population based longitudinal study / Feingold D, Rehm J, Lev-Ran S. // Psychiatry Res. – 2017 – 251 - 225–234.
95. Manrique-Garcia E. Cannabis use and depression: a longitudinal study of a national cohort of Swedish conscripts / Manrique-Garcia E, Zammit S, Dalman C, Hemmingsson T, Allebeck P. // BMC Psychiatry – 2012 – 12 - 112.
96. Blanco C. Cannabis Use and Risk of Psychiatric Disorders: Prospective Evidence From a US National Longitudinal Study / Carlos Blanco, Deborah S Hasin, Melanie M Wall, Ludwing Flórez-Salamanca, Nicolas Hoertel, Shuai Wang, Bradley T Kerridge, Mark Olfson // JAMA Psychiatry – 2016 - 73(4) - 388–395.
97. Toftdahl NG. Prevalence of substance use disorders in psychiatric patients: a nationwide Danish population-based study / Toftdahl NG, Nordentoft M, Hjorthøj C // Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol – 2016 – 51 - 129-140.
98. Feingold D. The association between cannabis use and anxiety disorders: Results from a population-based representative sample / Feingold D, Weiser M, Rehm J, Lev-Ran S. // Eur Neuropsychopharmacol. – 2016 - 26(3) - 493–505.
99. Kedzior KK A positive association between anxiety disorders and cannabis use or cannabis use disorders in the general population – a meta-analysis of 31 studies / Kedzior KK, Laeber LT // BMC Psychiatry – 2014 – 14 - 1-22.

100. Feingold D. The association between cannabis use and mood disorders: a longitudinal study / Feingold D, Weiser M, Rehm J, Lev-Ran S. // *J Affect Disord* – 2015 – 172 - 211-218.
101. Crippa JA Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence / José Alexandre Crippa, Antonio Waldo Zuardi, Rocio Martín-Santos, Sagnik Bhattacharyya, Zerrin Atakan, Philip McGuire, Paolo Fusar-Poli // *Hum Psychopharmacol* – 2009 – 24 - 515-523.
102. Lev-Ran S. The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies / Lev-Ran S, Roerecke M, Le Foll B, George TP, McKenzie K, Rehm J. // *Psychol Med.* – 2014 - 44(4) - 797–810.
103. Gobbi G Association of cannabis use in adolescence and risk of depression, anxiety, and suicidality in young adulthood: a systematic review and meta-analysis / Gobbi G, Atkin T, Zytynski T, Wang S, Askari S, Boruff J, Ware M, Marmorstein N, Cipriani A, Dendukuri N, Mayo N // *JAMA psychiatry* - 2019 - 76(4) - 426–434.
104. Hasin D Prevalence and correlates of DSM-5 cannabis use disorder, 2012-2013: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions–III / Deborah S Hasin, Bradley T Kerridge, Tulshi D Saha, Boji Huang, Roger Pickering, Sharon M Smith, Jeeseun Jung, Haitao Zhang, Bridget F Grant // *Am J Psychiatry* – 2016 – 173 - 588–599.
105. Pacek LR The bidirectional relationships between alcohol, cannabis, co-occurring alcohol and cannabis use disorders with major depressive disorder: results from a national sample / Pacek LR, Martins SS, Crum RM // *J Affect Disord* – 2013 – 148 - 188–195.
106. Sarvet AL Self-medication of mood and anxiety disorders with marijuana: higher in states with medical marijuana laws / Sarvet AL, Wall MM, Keyes KM, Olfson M, Cerda M, Hasin DS // *Drug Alcohol Depend* – 2018 – 186 - 10–15.

107. Salazar CA Medical cannabis use among adults in the southeastern United States / Salazar CA, Tomko RL, Akbar SA, Squeglia LM, McClure EA // Cannabis – 2019 - 2(1) – 53.
108. Wycoff AM Affect and cannabis use in daily life: a review and recommendations for future research / Wycoff AM, Metrik J, Trull TJ // Drug Alcohol Depend – 2018 – 191 - 223–233.
109. Metrik J Acute effects of marijuana smoking on negative and positive affect / Metrik J, Kahler CW, McGueary JE, Monti PM, Rohsenow DJ // J Cogn Psychother – 2011 - 25(1) - 31–46.
110. Cornelius JR Cannabis withdrawal is common among treatment-seeking adolescents with cannabis dependence and major depression, and is associated with rapid relapse to dependence / Cornelius JR, Chung T, Martin C, Wood DS, Clark DB // Addict Behav – 2008 – 33 - 1500–1505.
111. Cuttler C A naturalistic examination of the perceived effects of cannabis on negative affect / Cuttler C, Spradlin A, McLaughlin RJ // J Affect Disord – 2018 – 235 - 198–205.
112. Zhou D Role of the endocannabinoid system in the formation and development of depression / Zhou D, Li Y, Tian T, Quan W, Wang L, Shao Q, Fu LQ, Zhang XH, Wang XY, Zhang H, Ma YM // Pharmazie – 2017 – 72 - 435–439.
113. Schlienz NJ Cannabis withdrawal: A review of neurobiological mechanisms and sex differences / Schlienz NJ, Budney AJ, Lee DC, Vandrey R. // Current addiction reports – 2017 - 4(2) - 75–81.
114. Kerridge BT Predictors of treatment utilization and barriers to treatment utilization among individuals with lifetime cannabis use disorder in the United States / Bradley T Kerridge, Pia M Mauro, S Patricia Chou, Tulshi D Saha, Roger P Pickering, Amy Z Fan, Bridget F Grant, Deborah S Hasin // Drug Alcohol Depend – 2017 – 181 - 223–228.

115. Wu L-T. Prevalence and correlates of treatment utilization among adults with cannabis use disorder in the United States / Wu L-T, Zhu H, Mannelli P, Swartz MS // *Drug Alcohol Depend* – 2017 – 177 - 153–162.
116. Florez-Salamanca L. Probability and predictors of cannabis use disorders relapse: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) / Florez-Salamanca L, Secades-Villa R, Budney AJ, Garcia-Rodriguez O, Wang S, Blanco C // *Drug Alcohol Depend* – 2013 – 132 - 127–133.
117. Cornelius JR Double-blind fluoxetine trial in comorbid MDD–CUD youth and young adults / Jack R Cornelius, Oscar G Bukstein, Antoine B Douaihy, Duncan B Clark, Tammy A Chung, Dennis C Daley, D Scott Wood, Sandra J Brown // *Drug Alcohol Depend* – 2010 – 112 - 39–45.
118. Levin FR A randomized double-blind, placebo-controlled trial of venlafaxine-extended release for co-occurring cannabis dependence and depressive disorders. / Frances R Levin, John Mariani, Daniel J Brooks, Martina Pavlicova, Edward V Nunes, Vito Agosti, Adam Bisaga, Maria A Sullivan, Kenneth M Carpenter // *Addiction* – 2013 – 108 - 1084–1094.
119. Carton L. Influence of comorbid alcohol use disorders on the clinical patterns of major depressive disorder: a general population-based study / Louise Carton, Baptiste Pignon, Alexandre Baguet, Imane Benradia, Jean-Luc Roelandt, Guillaume Vaiva, Pierre Thomas, Ali Amad, Philippe De Timary, Mickaël Naassila, Pierre A Geoffroy, Benjamin Rolland // *Drug Alcohol Depend.* – 2018 – 187 - 40–47.
120. Lai HM Prevalence of comorbid substance use, anxiety and mood disorders in epidemiological surveys, 1990–2014: A systematic review and meta-analysis.// Lai HM, Cleary M, Sitharthan T, Hunt GE / *Drug Alcohol Depend.* – 2015 – 154 - 1-13.
121. Yoon YH Effect of comorbid alcohol and drug use disorders on premature death among unipolar and bipolar disorder decedents in the United

- States, 1999 to 2006. / Yoon YH, Chen CM, Yi HY, Moss HB // *Compr Psychiatry* - 2011 - 52(5) - 453-64.
122. Brière FN Comorbidity between major depression and alcohol use disorder from adolescence to adulthood. / Brière FN, Rohde P, Seeley JR, Klein D, Lewinsohn PM // *Compr Psychiatry* – 2014 - 55(3) - 526-33.
 123. Hong M. Clinical Correlates of Alcohol Use Disorder in Depressed Patients with Unipolar and Bipolar Disorder / Hong M, Ha TH, Lee S, Oh S, Myung W. // *Psychiatry Investig.* – 2019 - 16(12) - 926–932.
 124. Malhi GS Stimulants for depression: On the up and up? / Gin S Malhi, Yulisha Byrow, Darryl Bassett, Philip Boyce, Malcolm Hopwood, William Lyndon, Roger Mulder, Richard Porter, Ajeet Singh, Greg Murray // *Aust N Z J Psychiatry* – 2016 - 50(3) - 203–207.
 125. Falk DE. Age of onset and temporal sequencing of lifetime DSM-IV alcohol use disorders relative to comorbid mood and anxiety disorders. / Falk DE, Yi HY, Hilton ME // *Drug Alcohol Depend.* – 2008 - 94(1-3) - 234–245.
 126. Swendsen J Mental disorders as risk factor for substance use, abuse and dependence: results from the 10-year follow-up of the National Comorbidity Survey / Swendsen J, Conway KP, Degenhardt L, Glantz M, Jin R, Merikangas KR, Sampson N, Kessler RC // *Addiction.* – 2010 – 105 - 1117–1128.
 127. Fink DS Onset of Alcohol Use Disorders and Comorbid Psychiatric Disorders in a Military Cohort: Are there Critical Periods for Prevention of Alcohol Use Disorders? / David S Fink, M Shayne Gallaway, Marijo B Tamburrino, Israel Liberzon, Philip Chan, Gregory H Cohen, Laura Sampson, Edwin Shirley, Toyomi Goto, Nicole D'Arcangelo, Thomas Fine, Philip L Reed, Joseph R Calabrese, Sandro Galea // *Prev Sci.* – 2016 - 17(3) - 347–356.
 128. Егоров А.Ю. Экспериментальное моделирование двойного диагноза: тревожное расстройство и алкоголизм / А. Ю. Егоров, И. В.

- Демянко, А. Е. Веракса, Е. В. Филатова // Наркология. - 2019. - Т. 18, № 11. - С. 26-35.
129. Cerda M Comorbid forms of psychopathology: key patterns and future research directions. / Cerda M, Sagdeo A, Galea S // *Epidemiol Rev* – 2008 – 30 - 155–77.
130. Prior K. Substance use disorders comorbid with mood and anxiety disorders in the Australian general population. / Prior K, Mills K, Ross J, Teesson M. // *Drug Alcohol Rev.* – 2017 - 36(3) - 317-324.
131. Hasin DS The National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) Waves 1 and 2: review and summary of findings / Hasin DS, Grant BF // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* – 2015 - 50(11) - 1609-1640.
132. Trull TJ. Borderline personality disorder and substance use disorders: an updated review / Trull TJ, Freeman LK, Vebares TJ, Choate AM, Helle AC, Wycoff AM // *Borderline Personal Disord Emot Dysregul.* – 2018 – 5 – 15 – 1-12.
133. Trull TJ Substance use disorders and personality disorders / Trull TJ, Solhan MB, Brown WC, et al. // *The Oxford Handbook of Substance Use and Substance Use Disorders - Vol. 2.* - New York, NY: Oxford University Press, 2016 – p. 116–148.
134. Karterud S. Substance use disorders among personality disordered patients admitted for day hospital treatment. Implications for service developments / Karterud S, Arefjord N, Andresen NE, Pedersen G. // *Nord J Psychiatry.* – 2009 - 63(1) - 57-63.
135. Parmar A. Comorbidity of Personality Disorder among Substance Use Disorder Patients: A Narrative Review / Parmar A, Kalooya G // *Indian J Psychol Med.* – 2018 - 40(6) - 517-527.
136. Lejuez CW Behavioral and biological indicators of impulsivity in the development of alcohol use, problems, and disorders / Lejuez CW, Magidson

- JF, Mitchell SH, Sinha R, Stevens MC, de Wit H // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2010 - 34(8) - 1334-45.
137. Helle AC Alcohol Use Disorder and Antisocial and Borderline Personality Disorders / AC Helle, AL Watts, TJ Trull, KJ Sher // *Alcohol Res.* - 2019 - 40(1) - 1-16.
 138. Garofalo C. Alcohol abuse, personality disorders, and aggression: The quest for a common underlying mechanism / Garofalo C, Wright AGC // *Aggress Violent Behav.* – 2017 – 34 - 1–8.
 139. Heneka MT Neuroinflammation in Alzheimer’s disease / Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, et al. // *Lancet Neurol* – 2015 – 14 - 388–405.
 140. Venkataraman A Alcohol and Alzheimer's Disease-Does Alcohol Dependence Contribute to Beta-Amyloid Deposition, Neuroinflammation and Neurodegeneration in Alzheimer's Disease? / Venkataraman A, Kalk N, Sewell G, Ritchie CW, Lingford-Hughes A. // *Alcohol Alcohol.* – 2017 - 52(2) – 151-158.
 141. Panza F Alcohol consumption in mild cognitive impairment and dementia: harmful or neuroprotective? / Francesco Panza, Vincenza Frisardi, Davide Seripa, Giancarlo Logroscino, Andrea Santamato, Bruno P. Imbimbo, Emanuele Scafato, Alberto Pilotto and Vincenzo Solfrizzi // *Am J Geriatric Psychiatry* 2012 – 27 - 1218–1238.
 142. Panza F. Alcohol drinking, cognitive functions in older age, predementia, and dementia syndromes / Panza F, Capurso C, D’Introno A, et al. // *J Alzheimers Dis* – 2009 – 17 - 7–31.
 143. Neafsey EJ Moderate alcohol consumption and cognitive risk / Neafsey EJ, Collins MA // *Neuropsychiatr Dis Treat* – 2011 – 7 - 465–484.
 144. Chan KK. Association between alcohol consumption and cognitive impairment in Southern Chinese older adults / Chan KK, Chiu KC, Chu LW // *Int J Geriatr Psychiatry* – 2010 – 25 - 1272–1279.

145. Scarmeas N. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease / Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA // *Ann Neurol.* – 2006 - 59(6) - 912-921.
146. Golde TE Alzheimer disease therapy: can the amyloid cascade be halted? / Golde TE // *J Clin Invest.* – 2003 - 111(1) - 11-8.
147. Peters R. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review / Peters R, Peters J, Warner J, et al. // *Age Ageing.* – 2008 – 37 - 505–512.
148. Anstey KJ. Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. / Anstey KJ, Mack HA, Cherbuin N. // *Am J Geriatr Psychiatry* – 2009 – 17 - 542–555.
149. Zilkens RR Severe psychiatric disorders in mid-life and risk of dementia in late-life (age 65-84 years): a population based case-control study / Zilkens RR, Bruce DG, Duke J, et al. // *Curr Alzheimer Res* – 2014 – 11 - 681–93.
150. Harwood DG The effect of alcohol and tobacco consumption, and apolipoprotein E genotype, on the age of onset in Alzheimer's disease / Harwood DG, Kalechstein A, Barker WW, et al. // *Int J Geriatr Psychiatry* – 2010 – 25 - 511–8.
151. Volicer L. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease / Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, Volicer BJ // *Int J Geriatr Psychiatry* – 1997 – 12 - 913–919.
152. Walther S. Randomized, controlled crossover trial of dronabinol, 2.5 mg, for agitation in 2 patients with dementia / Walther S, Schüpbach B, Seifritz E, Homan P, Strik W. // *J Clin Psychopharmacol.* – 2011 – 31 - 256–258.
153. Lum ZK. Medication compliance in Singaporean patients with Alzheimer's disease. Singapore / Lum ZK, Suministrado MSP, Venketasubramanian N, Ikram MK, Chen C. // *Med J.* – 2019 - 60(3) - 154-160.

154. Vicent Balanzá-Martínez Bipolar disorder comorbid with alcohol use disorder: focus on neurocognitive correlates / Vicent Balanzá-Martínez, Benedicto Crespo-Facorro, Ana González-Pinto, Eduard Vieta // *Front Physiol.* - 2015 - 6 - 108.
155. Tatay-Manteiga A. Staging, Neurocognition and Social Functioning in Bipolar Disorder / Tatay-Manteiga A, Correa-Ghisays P, Cauli O, Kapczinski FP, Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V. // *Front Psychiatry* – 2018 – 9 - 709.
156. Mills K, Deady M, Proudfoot H, et al. Guidelines on the management co-occurring alcohol and other drug and mental health conditions in alcohol and other drug treatment settings. Sydney, Australia: National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, 2009.
157. Khan MR Association of Alcohol Screening Scores With Adverse Mental Health Conditions and Substance Use Among US Adults / MR Khan, KE Young, EC Caniglia, DA Fiellin, SA Maisto, BD L Marshall, EJ Edelman, JR Gaither, NE Chichetto, J Tate, KJ Bryant, MacRegga Severe, ER Stevens, Amy Justice, SR Braithwaite // *JAMA Netw Open.* – 2020 - 3(3) – 1-14.
158. Berman AH. Evaluation of the Drug Use Disorders Identification Test (DUDIT) in criminal justice and detoxification settings and in a Swedish population sample. / Berman AH, Bergman H, Palmstierna T, Schlyter F. // *Eur Addict Res.* – 2005 - 11(1) - 22-31.
159. Hildebrand M. The psychometric properties of the Drug Use Disorders Identification Test (DUDIT): A review of recent research / Hildebrand M // *Journal of Substance Abuse Treatment* - 2015 - 53 - 52-59.
160. O. Lingjærde The UKU side effect rating scale: A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients / O. Lingjærde, U. G. Ahlfors, P. Bech, S.J. Dencker, K. Elgen // *Acta Psychiatrica Scandinavica* - 1987 - 76 (334) - 1-100.

161. Schutte N.S Development and validation of a measure of emotional intelligence. / Schutte, N.S., Malouff, J.M., Hall, L.E., Haggerty, D.J., Cooper, J.T., Golden, C.J., et al. // Personality and Individual Differences – 1998 – 25 - 167-177.